EINFLUSS UNTERSCHIEDLICH ETHOXYLIERTER DERIVATE DES OLEYLALKOHOLS SOWIE VERSCHIEDENER ÖLKOMPONENTEN AUF DIE AUSBILDUNG PHARMAZEUTHISCH RELEVANTER GELE / ZUR KENNTNIS VON MIKROEMULSIONSGELEN

vorgelegt von

Norbert Pöllinger

aus Waldsassen

Diss
Erlangen

EINFLUSS UNTERSCHIEDLICH ETHOXYLIERTER DERIVATE DES OLEYLALKOHOLS SOWIE VERSCHIEDENER ÖLKOMPONENTEN AUF DIE AUSBILDUNG PHARMAZEUTHISCH RELEVANTER GELE / ZUR KENNTNIS VON MIKROEMULSIONSGELEN

Den naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Norbert Pöllinger

aus Waldsassen

Als Dissertation genehmigt von den

Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität

Erlangen - Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung	: 21. Juli 1986
Vorsitzender der Promotionskommission	: Professor Dr.K.Brodersen
Erstberichterstatter	: Professor Dr.E.Nürnberg
Zweitberichterstatter	: Professor Dr.H.Hoffmann

Für Monika

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Die Welt war noch so jung, daß viele Dinge des Namens entbehrten, und um sie zu benennen, mußte man mit dem Finger auf sie deuten. Alljährlich im Monat März schlug eine Familie zerlumpter Zigeuner ihr Zelt in der Nähe des Dorfes auf und gab mit einem gewaltigen Getöse aus Pfeifen und Trommeln die neuesten Erfindungen bekannt. Als erstes zeigten sie den Magneten. Ein massiger Zigeuner mit wildem Bart und Spatzenfingern, der sich als Melchíades einführte, stellte öffentlich das zur Schau, was er das achte Wunder der alchimistischen Weisen Mazedoniens nannte. Zwei Metallbarren hinter sich herschleifend, zog er von Haus zu Haus, und alle erschraken, als sie sahen, wie Kessel, Becken, Zangen und eiserne Tragöfen von ihren Plätzen fielen, wie die Hölzer unter dem verzweifelten Versuch der Nägel und Schrauben, sich ihnen zu entwinden, ächzten, wie sogar langvermißte Gegenstände gerade da auftauchten, wo man sie am heftigsten gesucht hatte und in lärmender Flucht hinter Melchíades' Zaubereisen herschleiften. »Die Dinge haben ihr Eigenleben«, verkündete der Zigeuner mit kehliger Aussprache, »es kommt nur darauf an, ihre Seelen zu erwecken.«

Gabriel García Márquez

Hundert Jahre Einsamkeit

ROMAN

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1983 bis Mai 1986 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas, für sein Interesse am Fortgang der Arbeit, seine wertvollen Ratschläge und für viele fruchtbare Diskussionen.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit, für stetige Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit sowie für viele fachliche und außerbetriebliche Diskussionen. Herrn Dr. D. Schenk danke ich für die Entwicklung und Ausarbeitung komfortabler Programme für die rechnergestützte Meßtechnik. Herrn L.Drechsler danke ich für die immer prompte und zuverlässige Ausführung feinmechanischer Arbeiten aller Art, Frau L. Schedl für die freundliche Erledigung fotographischer Arbeiten und Frau K. Gast für die umfangreichen Schreibarbeiten sowie ihre immerwährend gute Laune.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank:
Herrn Dr. P. Franke und Frau Petra Franke für die Bemühungen an der Gefrierätzanlage sowie die freundliche Unterstützung bei Untersuchungen am Transmissionselektronenmikroskop;
Herrn Dr. W. Schwarz, Dermatologische Klinik für die Beratung zur Durchführung von Penetrationsversuchen sowie wertvolle Ratschläge bei analytischen Problemen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Hoffmann, Lehrstuhl für Physikalische Chemie der Universität Bayreuth, für die Möglichkeit, Streulicht- und Elektrodoppelbrechungs-Messungen durchführen zu können sowie für die Diskussion der Resultate.
Ganz besonders danke ich Herrn K.H.Lauterbach für die Ausführung der Streulichtmessungen und Herrn G.Huber für die Durchführung von Messungen der Elektrodoppelbrechung. Herrn Dr.W.Ulbricht sei für viele Ratschläge zu den genannten Untersuchungen gedankt.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Altner, Institut für Zoologie der Universität Regensburg, für die Möglichkeit, Gefrierätzpräparationen

vornehmen zu können. Besonders danke ich Herrn T. Haug für die tatkräftige Unterstützung bei der Herstellung von Gefrierätzreplica.
In diesem Zusammenhang sei besonders meinem Kollegen Stephan Kemmethmüller für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung dieser Präparationen gedankt.

Den Firmen Atlas Chemie, Essen, E.Merck, Darmstadt und Henkel, Düsseldorf danke ich für die großzügige Bereitstellung von Hilfstoffen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit durch die Bereitstellung von Personalmitteln.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung und Zielsetzung	1
2.	Theoretische Betrachtungen über Mikroemulsionsgele und verwandte Systeme	3
2.1.	Mikroemulsionsgele in der Literatur	3
2.2.	Abgrenzung bzw. Zuordnung der Mikroemulsionsgele	4
2.2.1	Makroemulsionen	4
2.2.2.	Mikroemulsionen	5
2.2.3.	Mizellare Lösungen	8
2.2.4.	Flüssigkristalle (Mesophasen)	9
2.2.4.1.	Lamellarphase	10
2.2.4.2.	Hexagonalphase	12
2.2.4.3.	kubische Phase	14
3.	Ternäre und quarternäre Mikroemulsionsgele	18
3.1.	Herstellung von Mikroemulsionsgelen und ihre systematische Einordnung	18
3.2.	Auswahl der Modellsysteme	21
3.2.1.	Dreikomponentendiagramm Brij 96 (POE-10-Oleylether) / Paraffin / Wasser	21
3.2.2.	Dreikomponentendiagramm Brij 98 (POE-20-Oleylether) / Paraffin / Wasser	22
3.2.3.	Dreikomponentendiagramm Brij 98 (POE-20-Oleylether)/ Brij 92 (POE-2-Oleylether) = 9/1 / Paraffin / Wasser	28
3.2.4.	Prüfung verschiedener Tensid/Cotensid-Mischungen auf ihre Eignung zur Darstellung von Mikroemulsionsgelen	31
3.2.5.	Dreikomponentendiagramm Brij 96 / Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser	33
4.	Physikalisch-chemische Untersuchungen von Tensiden und Tensidgemischen	37
4.1.	Zur Herstellung von POE-Fettalkoholethern	38
4.2.	UV-spektroskopische Untersuchungen der nichtionischen Tenside und Tensidkombinationen	39
4.2.1.	Unterschiede im Dreikomponentendiagramm Brij 96 / Paraffin / Wasser bei Verwendung verschiedener Tensidchargen	42
4.2.2.	Prüfung polyoxyethylierter Oleylalkohole auf Peroxide	43

4.3.	UV-spektroskopische Untersuchung verschiedener Brij 96 - Chargen	44
4.4.	Differentialthermoanalytische Untersuchung von Brij 96 der Charge A-1321 : Prüfung auf gesättigte POE-Fettalkohole	44
4.5.	HPLC-Untersuchungen von Lösungen nichtionischer polyoxyethylierter Tenside	46
4.5.1.	Oleylalkohol	46
4.5.2.	Brij 92	47
4.5.3.	Brij 98	47
4.5.4.	Brij 98/92 = 9/1	48
4.5.5.	Brij 96	48
4.6.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen von nichtionischen Tensiden und Tensidgemischen	51
5.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen von Tensid-(Paraffin)-Wasser-Systemen	56
5.1.	Tensid / Paraffin / Wasser = 18 / 2 / 80	57
5.2.	Tensid / Paraffin / Wasser = 31.5/3.5/65	57
5.3.	Tensid / Paraffin / Wasser = 49.5/5.5/45	59
5.4.	Binäre Brij 98 / Wasser - Systeme	60
5.5.	Tensid / Paraffin / Wasser = 72 / 8 / 20	62
5.6.	Tensid / Paraffin / Wasser = 81 / 9 / 10	63
5.7.	DTA-Untersuchungen von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser - Systemen der Suchgeraden 2)	65
5.8.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen verschiedener Arbeitskreise an flüssigkristallinen Systemen	67
6.	Zur Herstellungstemperatur von Mikroemulsionsgelen	69
7.	Rheologische Untersuchungen	71
7.1.	Brij 98 - (Paraffin) - Wasser - Systeme	72
7.2.	Brij 98/92 = 9/1 - (Paraffin) - Wasser - Systeme	74
7.3.	Brij 96 - (Paraffin) - Wasser - Systeme	75
7.4.	Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 - (Paraffin) - Wasser - Systeme	76
7.4.1.	Präparate der Suchgerade 1)	76
7.4.2.	Präparate der Suchgerade 2)	77

7.5. Zum Fließverhalten von binären Tensid-Wasser-Systemen sowie von ternären Tensid-Paraffin-Wasser-Systemen 78

7.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der rheologischen Untersuchungen 80

8. Flüssigkristalline Zustände und der Hydratationsgrad der POE-Ketten 82

9. Untersuchung der kolloid-chemischen Eigenschaften polyoxyethylierter Fettalkohole 86

9.1. Oberflächenspannungs-/Konzentrations-Kurven wäßriger Tensidlösungen 86

9.1.1. Maximale Senkung der Oberflächenspannung 87

9.1.2. Kritische Mizellbildungskonzentration 90

9.1.3. Flächenbedarfswert pro Tensidmolekül 91

10. Bestimmung der Mizellmolekulargewichte von Präparaten der Phasengebiete L_1 bei Verwendung von Tensidkomponenten mit unterschiedlichem HLB-Wert 96

10.1. Zur Theorie der Lichtstreuung 96

10.2. Streulichtmessungen an binären Tensid/Wasser-Systemen 98

10.3. Abhängigkeit des Mizellmolekulargewichtes nichtionischer Tenside von der Temperatur 102

10.4. Streulichtmessungen an ternären Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen der Phasen L_1 mit flüssigem Paraffin als Ölkomponente 103

10.4.1. Ausführung der Solubilisierungsversuche für Phase L_1 und G 103

10.4.2. Ergebnisse der Streulichtmessungen an ternären Systemen 104

11. Untersuchung der Assoziatform in binären und ternären Proben der Phasengebiete L_1 mit Hilfe der Elektrodoppelbrechung 109

11.1. Zur Theorie der Elektrodoppelbrechung 109

11.2. Ergebnisse der Elektrodoppelbrechung 113

12. Bedingungen für die Bildung sphärischer, stäbchenförmiger und scheibchenförmiger Tensidassoziate sowie der entsprechenden Flüssigkristalle 118

12.1. Brij 98 - (Paraffin) - Wasser - Systeme 119
12.2. Brij 96 - (Paraffin) - Wasser - Systeme 119
12.3. Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 -(Paraffin) - Wasser-Systeme 123
12.4. Überschreiten der Solubilisierungskapazität der isotropen Gelphase G und Entstehung feinstdisperser Cremes 125
12.5. Vorschläge für Strukturmodelle von Mikroemulsionsgelen unterschiedlicher Zusammensetzung 126

13. Verwendung unterschiedlicher Ölkomponenten zur Herstellung von Präparaten der Phasengebiete L_1 und G 134
13.1. Untersuchungen der Grenzflächenspannung 135
13.1.1. Grenzflächenspannung Wasser/Ölkomponenten 136
13.1.2. Grenzflächenspannung wäßriger Lösungen von O/W-Tensiden sowie von Tensid/Cotensid-Mischungen zu verschiedenen Ölkomponenten 137
13.1.2.1. Grenzflächenspannung wäßriger Lösungen von O/W-Tensiden 137
13.1.2.2. Grenzflächenspannung von Tensid/Cotensid-Mischungen zu verschiedenen Ölkomponenten 137
13.1.2.3. Grenzflächenspannung eines gesättigten O/W-Tensids zu verschiedenen Ölkomponenten 139
13.1.3. Grenzflächenspannung von Cotensid/Öl-Lösungen zu Wasser 140
13.2. Einfluß verschiedener Öl- und Tensidkomponenten auf die Lage der Phasen L_1 und G in Dreikomponentendiagrammen 142
13.2.1. Phase L_1 : wäßrige isotrope Lösungen 142
13.2.1.1. Streulichtuntersuchungen an Solubilisaten von Paraffin und Miglyol 812 in einer 1 %igen Brij 96-Lösung 145
13.2.2. Phase G : transparente isotrope Gele 147

14. Dreikomponentendiagramm BRIJ 76 (POE-10-Stearylether) / Paraffin / Wasser 149
14.1. Beobachtungen an Brij 76 / Paraffin / Wasser nach der Herstellung 151
14.2. Thermotrope Phasenumwandlungen der Brij 76 / Paraffin / Wasser - Systeme 152
14.3. Untersuchung der rheologischen Eigenschaften von Brij 76/ Paraffin / Wasser - Systemen 158

15.	Untersuchung des Penetrationsvermögens von Benzoesäure aus einem Mikroemulsionsgel und einem Hydroxyethyl-cellulosegel	162
15.1.	Zum Aufbau der Haut	162
15.2.	Untersuchungen	164
15.2.1.	Testpräparate	165
15.2.1.1.	Mikroemulsionsgel + 2% Benzoesäure	165
15.2.1.2.	Hydroxyethylcellulosegel + 2 % Benzoesäure	165
15.2.2.	Durchführung der Stripping-Tests	166
15.2.3.	Ergebnisse	167
16.	Anhang	172
16.1.	Verwendete Methoden	172
16.1.1.	Polarisationsmikroskopie	172
16.1.2.	Differentialthermoanalyse	172
16.1.3.	Röntgendiffraktometrie	172
16.1.4.	HPLC	173
16.1.4.1.	HPLC von Tensiden	173
16.1.4.2.	HPLC von Benzoesäure	173
16.1.5.	Rheologische Untersuchungen	173
16.1.6.	Gefrierätzung und Transmissionselektronenmikroskopie	174
16.1.7.	Streulichtmessung	175
16.1.8.	Elektrodoppelbrechung	175
16.1.9.	Ringtensiometer nach LECOMTE DU NOUY	175
16.1.10.	Spektralphotometer	175
16.2.	Verwendete Materialien	175
17.	Zusammenfassung	177
18.	Literaturverzeichnis	181

ÜBERSICHT ÜBER DIE VERWENDETEN NICHTIONISCHEN TENSIDE VOM POLYOXYETHYLEN-FETTALKOHOL-ETHER-TYP

1. Ungesättigte Verbindungen

1.1. OLEYLALKOHOL

$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_2OH$

Kohlenstoffatome : 18 : $1^{\Delta 9}$

1.2. Tenside vom POE-Oleylalkohol-Ether-Typ

OLEYLALKOHOL x 2 EO : BRIJ 92

OLEYLALKOHOL x 10 EO : BRIJ 96

OLEYLALKOHOL x 20 EO : BRIJ 98

2. Gesättigte Verbindungen

2.1. STEARYLALKOHOL

$CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH$

Kohlenstoffatome : 18 : 0

2.2. Tensid vom POE-Stearylalkohol-Ether-Typ

STEARYLALKOHOL x 10 EO : BRIJ 76

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

MIKROEMULSIONSGELE sind bei Raumtemperatur streichfähige, hochviskose und viskoelastische Zubereitungen aus Tensid und gegebenenfalls Cotensid, einer lipophilen Komponente und Wasser, die makroskopisch durch ihre Transparenz sowie einen beim Anstoßen des Gefäßes fühl- und hörbaren Resonanzeffekt charakterisiert sind. Die optisch isotropen Gele sind thermodynamisch stabil.

Während die klassischen Cremes und Emulsionen in Pharmazie und Kosmetik eine breite Anwendung gefunden haben und dementsprechend das Thema vieler Arbeiten waren, nehmen die MIKROEMULSIONSGELE derzeit eine noch etwas untergeordnete Stelle ein. Bemühungen um eine Klärung des Aufbaus sowie der galenischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften stehen im Vordergrund des Interesses.
Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu klären, unter welchen Voraussetzungen nichtionische Tenside vom Polyoxyethylen-Alkylether-Typ zur Ausbildung von Mikroemulsionsgelen befähigt sind. Dabei soll das Ziel verfolgt werden, derartige Gele mit einem möglichst geringem Emulgatoranteil sowie einem möglichst hohen Anteil lipophiler Phase, die schließlich auch die Inkorporierung wasserschwerlöslicher Arzneistoffe erlaubt, zu formulieren. Für eine systematische Klärung dieser Fragestellung sollen Dreikomponentendiagramme mit polyoxyethylierten Oleylalkoholen unterschiedlichen Ethoxylierungsgrades, flüssigem Paraffin und Wasser erstellt werden. Der Einfluß unterschiedlicher Ölkomponenten ist ebenso zu prüfen wie die Eignung eines gesättigten polyoxyethylierten Fettalkohols als Tensidkomponente.
Neben einer physikalisch-chemischen Charakterisierung der Grundlagenkomponenten sowie der Dreikomponentensysteme soll geklärt werden, inwieweit unterschiedliche Eigenschaften der technisch hergestellten Tenside die Eigenschaften der Mikroemulsionsgele beeinflussen.
Zur Vertiefung des Verständnisses über die Feinstruktur der Mikroemulsionsgele ist neben der Untersuchung der Gelstruktur mit Hilfe der Gefrierätztechnik und der Transmissionselektronenmikroskopie auch eine Charakterisierung der benachbarten und eng verwandten isotropen wäßrigen Phasen hinsichtlich ihrer kolloid-chemischen Eigenschaften beabsichtigt.
Aus den gewonnenen Erkenntnissen soll schließlich ein Strukturmodell für Mikroemulsionsgele unterschiedlicher Zusammensetzung entworfen werden.
Von besonderem Interesse für den Pharmazeuten ist weiterhin die Frage, ob

Vehikel mit einem hohen Tensidanteil wie etwa die Mikroemulsionsgele in der Lage sein können, eine Verbesserung der Penetration von lipophilen Arzneistoffen, die in der Grundlage gelöst vorliegen, herbeizuführen.

2. THEORETISCHE BETRACHTUNGEN ÜBER MIKROEMULSIONSGELE UND VERWANDTE SYSTEME

2.1. MIKROEMULSIONEN UND MIKROEMULSIONSGELE IN DER LITERATUR

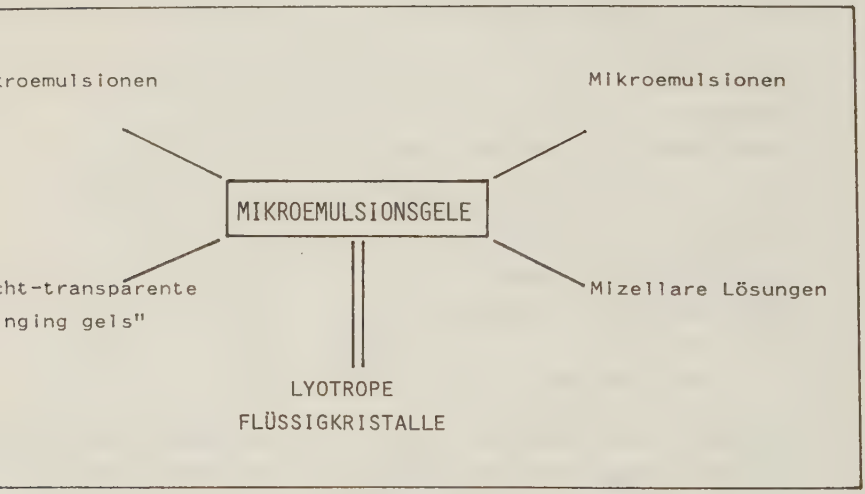
Eine eindeutige, in der Literatur weitverbreitete oder gar als allgemeingültig anzusehende Bezeichnung für derartige Systeme gibt es nicht. Folgende Bezeichnungen werden für die von mir als MIKROEMULSIONSGELE definierten Präparationen verwendet:

- Mikroemulsion (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)
- Mikroemulsionsgel (8)
- Submicroemulsione (9)
- Transparentgel (6)
- Isotrope Gelphase (3, 10, 17)
- Klargele (3)
- The gel (7, 12)
- stiff elastic isotropic phase-type(13)
- viscous isotropic phase (13, 14, 15)
- hochelastische optisch isotrope "ringing gels" (7, 17, 18, 19)
- Transparent emulsions(20)
- dispersione transparente(9)
- optically isotropic mesophase(21)
- cubic phase(22)
- viscoelastic gel stage(19)

Diese Bezeichnungen dienen aber nicht nur der Kennzeichnung eines isotropen transparenten Gels, sondern sie werden von den verschiedenen Autoren für ganz unterschiedliche Systeme angewandt.
So sind beispielsweise für den Begriff MIKROEMULSIONEN mehrere Definitionen zu finden:
HOAR und SCHULMAN(23) verstanden unter dem Begriff MIKROEMULSION flüssige, transparente oder opaleszierende, optisch isotrope Dispersionen von Öl und Wasser, die sich durch thermodynamische Stabilität auszeichnen.
Verschiedene weitere Autoren betonen, daß lediglich die flüssigen, isotropen Systeme mit Teilchendurchmessern im kolloidalen Bereich von ca. 10 - 100 nm MIKROEMULSIONEN sind(19, 24, 25).

Andere verbinden mit dem Begriff MIKROEMULSION die transparenten isotropen hochviskosen Gele (s.S. 3), wieder andere diese Gele sowie die flüssigen SCHULMAN'schen Systeme (2, 6).
Selbst der isotrope Charakter scheint nicht allgemein anerkannt zu sein, wenn von STUPAR und TUFEGDZIC (6) Mikroemulsionen als zwar transparente, hochelastische und den Swing-Effekt aufweisende, aber optisch anisotrope und doppelbrechende Systeme angesehen werden.

Der Begriff MIKROEMULSIONSGEL muß daher eine deutliche Abgrenzung von bzw. Zuordnung zu folgenden Systemen erfahren:



2.2. ABGRENZUNG BZW. ZUORDNUNG DER MIKROEMULSIONSGELE

2.2.1. MAKROEMULSIONEN

(Makro-)Emulsionen sind definiert als disperse Systeme von mindestens zwei miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten, von denen die eine in der anderen nach Aufwendung von Grenzflächenarbeit in Form von Tropfen, deren Größe gewöhnlich über 100 nm beträgt, fein verteilt ist. Wenngleich zur Stabilisierung des Verteilungszustandes Emulgatoren eingesetzt werden müssen, ist die

Stabilität von Makroemulsionen dennoch begrenzt, weil ein thermodynamisch stabiler Zustand erst durch Phasentrennung in die Ausgangskomponenten erreicht wird.
Eine thermodynamische Stabilität ist somit bei Emulsionen, die aufgrund ihrer Tröpfchengröße zudem weiß aussehen, gegenüber Mikroemulsionen nicht gegeben(26).
Emulsionen sind weiterhin als zwei- oder mehrphasige Gemische anzusprechen, während Mikroemulsionen einphasig sind (56).

2.2.2. MIKROEMULSIONEN

MIKROEMULSIONEN sind flüssige, thermodynamisch stabile, transparente oder opaleszierende, optisch isotrope Dispersionen von zwei miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten, von denen jeweils die eine in Form von sphärischen Tröpfchen vorliegt, deren Durchmesser kleiner sind als 1/4 der Wellenlänge von sichtbarem Licht und die damit im kolloidalen Bereich liegen ; die Tröpfchengröße beträgt etwa 10 - 100 nm. Sie können somit als eine spezielle abgeleitete Form von Emulsionen aufgefaßt werden.
Kennzeichnend für dieses Verteilungssystem ist, daß die Mikroemulsionsbildung spontan, d.h. ohne aufwendige Grenzflächenarbeit erfolgt(19, 27).

Der Begriff MIKROEMULSION beschreibt ein System, das HOAR und SCHULMAN(23) 1943 als "spezielle kolloidale Dispersion" identifizierten. Derartige stabile, opaleszierende "Emulsionen" waren bereits 30 Jahre lang auf dem Markt, ehe im Jahre 1958 von diesen Autoren der Begriff MIKROEMULSION geprägt wurde. Vorher hatte man auch die Bezeichnungen "oleophilic hydromicelles" und "hydrophilic oleomicelles" verwendet(28).
Die Tröpfchengrößen konnten mit Hilfe von Röntgenkleinwinkelaufnahmen, Streulichtmessungen, Ultrazentrifugation und Elektronenmikroskopie auf 10 - 100 nm festgelegt werden.
MIKROEMULSIONEN - bezeichnet auch als "swollen micellar systems" - nehmen aufgrund ihrer Größe (10 - 100 nm) eine Zwischenstellung zwischen MIZELLEN ($\lesssim$ 10 nm) und MAKROEMULSIONEN ($\gtrsim$ 100 nm) ein.

Wie kann nun die sehr kleine Tröpfchengröße in derartigen MIKROEMULSIONEN erklärt werden ?
Während man sich für "normale" Emulsionen mit Tröpfchengrößen von über 100 nm

einen hochorientierten, geordneten Tensidfilm als stabilisierendes Element vorstellt (19), nahmen HOAR und SCHULMAN an, daß ein Mischfilm aus Tensid und zusätzlich eingesetztem Cotensid als sozusagen "dritte Phase" (29), die im Gleichgewicht mit Öl- und Wasserphase steht, in der Lage sein müßte, Emulsionen mit sehr kleinen Tröpfchen spontan und ohne Arbeitsaufwand zu ergeben. Durch das Eindringen des Cotensids in den hochgeordneten Zustand der ursprünglich starren und wenig zur Krümmung befähigten Tensidmizellen würden diese in einen mehr oder weniger ungeordneten Zustand überführt, was zu einer Verflüssigung des Tensidfilms und damit zu einer stärkeren Krümmung der Zwischenphase führt (30); einen weiteren Beitrag dazu leistet auch die Penetration unpolaren Öles in den Mischfilm.

Gerade die "Verflüssigung" des zunächst starren und wenig zur Krümmung neigenden Tensidfilms ist es also, was die stärkeren Krümmungsradien und damit kleineren Tröpfchengrößen bis in den kolloidalen Bereich zuläßt und den Mischmizellen eine Quellung durch Ölaufnahme ermöglicht.

Die thermodynamische Stabilität der Mikroemulsionen wurde von PRINCE (19) mit dem Auftreten einer vorübergehend negativen Grenzflächenspannung bei der Bildung des Systems zu erklären versucht, welche die Energie für die spontane Bildung von MIKROEMULSIONEN liefern soll:

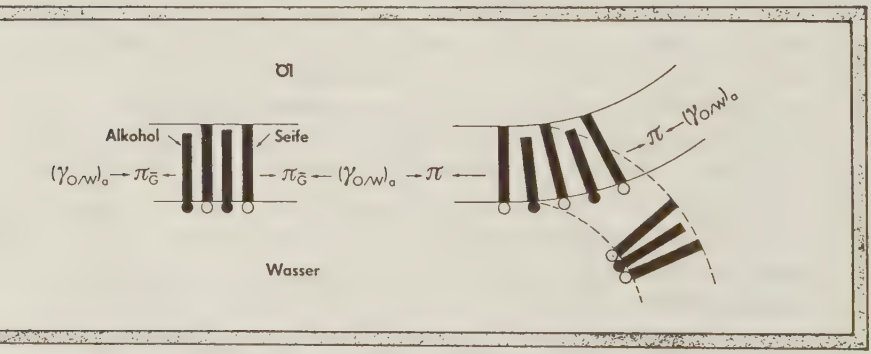


Abb. 1 Bildung eines gemischten Films von Seifen- und Alkoholmolekülen an der Grenzfläche zwischen Wasser und Öl (nach 19)

$$\gamma_i = \gamma_{O/W} - \pi \qquad \text{(Gl. 1)}$$

$\gamma_{O/W}$ = Grenzflächenspannung Öl/Wasser
π = zweidimensionaler Filmdruck
γ_i = resultierende Grenzflächenspannung

Nach Gleichung 1) würde bereits ein sehr hoher Filmdruck, resultierend aus der Adsorption von Tensid und Cotensid an die Grenzfläche sowie deren Durchdringung durch Ölmoleküle ausreichen, um nach $\pi > \gamma_{O/W}$ vorübergehend eine negative Grenzflächenspannung γ_i zu ergeben und damit die Voraussetzungen für die Bildung einer Mikroemulsion zu schaffen, die ihre thermodynamische Stabilität einer Grenzflächenspannung = 0 im Gleichgewichtszustand verdankt.

Dieses Konzept bezieht jedoch nicht die Senkung der Grenzflächenspannung zwischen Öl- und Wasserphase durch das Cotensid (in der Regel mittel- bis langkettige Alkohole) mit ein.

Deshalb schlug PRINCE(31) vor, daß die vorübergehend negative Grenzflächenspannung γ_i nicht das alleinige Resultat eines sehr hohen Filmdruckes als vielmehr einer sehr starken Erniedrigung der Grenzflächenspannung durch das Cotensid ist und auf der Verteilung des als Cotensid verwendeten höheren Alkohols zwischen Mischfilm und Ölphase beruht.
Das in der Ölphase gelöste Cotensid verändert die Eigenschaften der Ölphase und damit deren Grenzflächenspannung $\gamma_{(O/W)_a}$ gegen Wasser von ca. 50 mN/m im Falle von flüssigem Paraffin auf etwa 15 mN/m; gleichzeitig bildet das Cotensid in der Grenzschicht einen Mischfilm zusammen mit dem O/W-Tensid aus und ermöglicht damit eine sehr starke Krümmung.

$$\gamma_\Phi = \gamma_{(O/W)_a} - \pi_{\overline{G}} \qquad \text{(Gl. 2)}$$

$\gamma_{(O/W)_a}$ = Grenzflächenspannung Wasser/Öl + Cotensid
$\pi_{\overline{G}}$ = zweidimensionaler Filmdruck
γ_Φ = resultierende Grenzflächenspannung

Auch unpolare Ölmoleküle können nun in den Mischfilm penetrieren; dies wäre nach Gleichung 1) bei Werten von ca. 50 mN/m für π nicht möglich gewesen, da bei derart hohen Filmdrücken die Ölmoleküle wieder aus der Grenzschicht ausgepreßt würden.

Nach Gleichung 2) liegt der benötigte Filmdruck $\pi_{\overline{G}}$ unter Berücksichtigung von $\gamma_{(O/W)_a}$ nunmehr im Bereich von nur noch ca. 20 mN/m, so daß ein Eindringen von Ölmolekülen in den Mischfilm möglich ist.

2.2.3. MIZELLARE LÖSUNG

MIZELLEN sind stabile Assoziate von kolloidalen Dimensionen, die in einer gesättigten Tensidlösung vorliegen und sich in einem dauernden dynamischen Assoziations-Dissoziations-Gleichgewicht befinden, wobei die Aggregationszahl ständig um einen mittleren Wert schwankt (47).
Die Teilchendurchmesser liegen unter 10 nm(33).
Löst man beispielsweise hydrophile Emulgatoren in Wasser, so resultiert unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) eine molekulardisperse Lösung von Tensidmonomeren; oberhalb der cmc erfolgt eine Assoziation der Tensidmoleküle zu Mizellen.
Der Grund für den Mizellbildungsvorgang (99) ist in der Tatsache zu sehen, daß alle chemischen Systeme einen Zustand minimaler freier Energie anstreben; eine Abnahme der freien Energie in Tensidlösungen kommt durch spontane Aggregation von Monomeren zu Mizellen zustande.
Als Folge der Mizellbildung tritt zum einen eine Abnahme der hohen Grenzflächenenergie zwischen den Tensidkohlenwasserstoffresten und dem Wasser auf, da die lipophilen Tensidreste im "flüssigkeitsähnlichen" Mizellkern nunmehr von gleichartigen KW-Ketten umgeben sind.
Das Bild von Mizellen als dauerhafte Aggregate mit wohldefinierter räumlicher Anordnung ist zu vermeiden. Allerdings können in besonderen Fällen, z.B. bei flüssigkristallinen Zuständen, dauerhafte mizellare Gruppierungen mit einem intermizellaren Ordnungszustand vorkommen(61).
Bezüglich der Mizellform gibt es unterschiedliche Auffassungen; dabei spielt die Struktur der Tensidmoleküle, aber auch ihre Konzentration, gerade bei nichtionischen Tensiden eine wichtige Rolle. (s. Abb. 2)

Die Abgrenzung von Emulsion und mizellarer Lösung kann - abgesehen vom unterschiedlichen Partikeldurchmesser - erfolgen, indem man das thermodynamische Gleichgewicht von Mizellen und Tensidmonomeren als Charakteristikum mizellarer Lösungen annimmt.

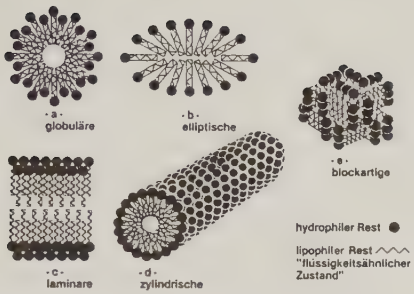


Abb. 2 Schematische Darstellung unterschiedlicher Mizellstrukturen (nach 57)

Bei Mikroemulsionen steht die "innere" Phase dagegen nicht im Gleichgewicht mit der äußeren Phase, d.h. Moleküle der dispergierten Phase - bestehend aus feinst verteilten Öltröpfchen, die von einem Tensidmischfilm umgeben sind - sind in der äußeren Phase nicht vorhanden (27).

2.2.4. FLÜSSIGKRISTALLE (MESOPHASEN)

Als Flüssigkristalle bezeichnet man Zustände von Stoffen, die gewisse Eigenschaften sowohl von Flüssigkeiten als auch von kristallinen Körpern aufweisen (22). Sie sind in der Regel optisch anisotrop.
Der Begriff LYOTROPE FLÜSSIGKRISTALLE wird verwendet, um die Ausbildung thermodynamisch stabiler flüssig-kristalliner Systeme durch das Eindringen eines Lösungsmittels zwischen die Moleküle eines kristallinen Gitters zu beschreiben. Dabei kommt es zur Überführung der zunächst palisadenförmig angeordneten lipophilen Tensidreste in einen flüssigkeitsähnlichen Zustand, der für die mesomorphen Phasen charakteristisch ist (15).
Im allgemeinen unterscheidet man folgende LYOTROPE FLÜSSIGKRISTALLE:

- lamellare Phase (neat phase)
- hexagonale Phase (middle phase)
- kubische Phase (cubic phase)

Es sei angemerkt, daß die THERMOTROPEN FLÜSSIGKRISTALLINEN PHASEN, die bei Temperaturerhöhung aus bestimmten kristallinen Stoffen entstehen, im Zusammenhang mit dem Aufbau streichfähiger Systeme keine Rolle spielen.

2.2.4.1. LAMELLARPHASE N

Die Lamellarphase tritt bei relativ niedrigen Wasseranteilen auf und ist primär aus flexiblen Doppelschichten von amphiphilen Molekülen, zwischen die Wasserschichten eingelagert sind, aufgebaut (Abb.3).
Dabei weist die laterale Anordnung der bipolaren Moleküle in den Doppelschichten einen flüssigkeitsähnlichen Charakter auf, während die räumliche Schichtenanordnung, die an einen sandwichartigen Aufbau erinnert, eine kristalline Regelmäßigkeit erkennen läßt. Dies läßt sich mit einem deutlichen Röntgeninterferenzmuster im Kleinwinkelbereich - das Verhältnis der Interferenzen zueinander beträgt 1 : 1/2 : 1/3 : 1/4 - belegen und verdeutlicht damit die Periodizität des Schichtgitters in einer Dimension(13) (38).

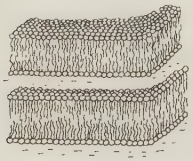
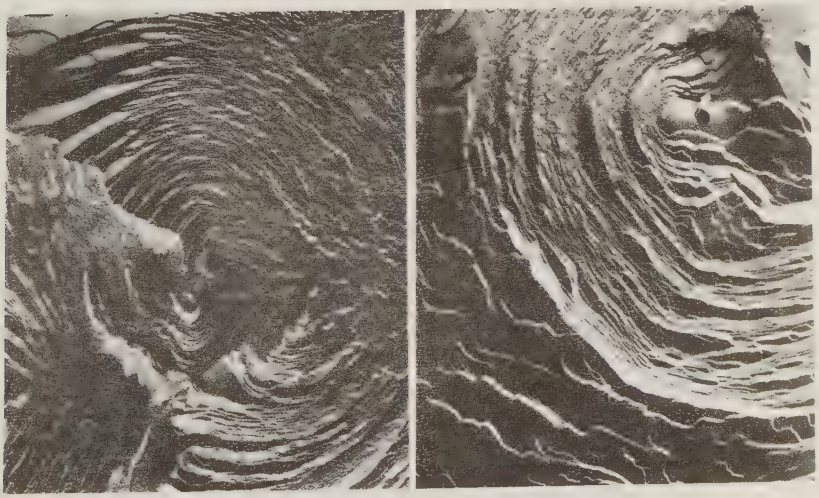


Abb. 3 Schematische Darstellung der Lamellarphase

Da sich die einzelnen Schichten leicht gegeneinander verschieben lassen, weist die beinahe transparent aussehende Lamellarphase eine nicht allzu hohe Viskosität bei pseudoplastischem Fließverhalten auf(15); gerade diese Eigenschaft erklärt die Analogie der Struktur zu der von biologischen Membranen.
Die Identifizierung der Lamellarphase gelingt leicht über die anisotrope Textur bei Betrachtung im Polarisationsmikroskop(Abb.4: Präparation aus dem Dreikomponentendiagramm Brij 96/Oleylalkohol=9/1 / Paraffin / Wasser). Eine von mir nach der Gefrierätztechnik angefertigte und im Transmissionselektronenmikrokop betrachtete Probe läßt die Schichtenstrukturen deutlich erkennen (Abb.5).

Abb. 4 Polarisationsmikroskopische Aufnahme der Lamellarphase
(Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin/Wasser = 70/10/20)

100 µm



100 nm

Abb. 5 TEM-Aufnahme einer Lamellarphase
(Brij 96/Paraffin/Wasser = 72/8/20)

2.2.4.2. HEXAGONALPHASE M (36)

Die bei "mittleren" Wasseranteilen auftretende Hexagonalphase M besteht aus röhrenförmigen, zylindrischen Aggregaten, die eine in zwei Dimensionen periodische dichtestmögliche Packung, die hexagonale Anordnung, ausbilden.
Röntgeninterferenzen treten im Verhältnis $1 : \sqrt{3} : \sqrt{4} : \sqrt{7} : \sqrt{12}$ auf.
Man unterscheidet zwei mögliche Formen der Hexagonalphase:

- Hexagonal I : die lipophilen Kohlenwasserstoffketten des Tensids bilden den Kern zylindrischer Aggregate, während die polaren Gruppen an der Außenseite die Grenzfläche zur kontinuierlichen Wasserphase bilden (s.Abb. 6a).

- Hexagonal II: bei der sog. "umgekehrt hexagonalen" Struktur (lipophiles Dispersionsmittel!) ragen die lipophilen Kohlenwasserstoffketten in die kontinuierliche Ölphase hinein, während sich die polaren Gruppen im Kern der Röhrengebilde aufhalten (s.Abb.6b).

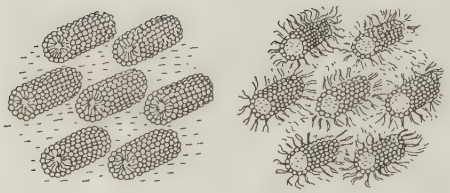
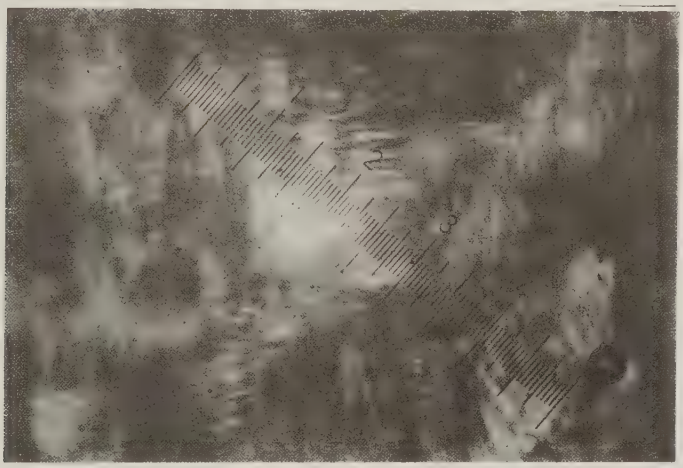


Abb. 6
Schematische Darstellung der Hexagonalphase
a) hexagonal
b) umgekehrt hexagonal

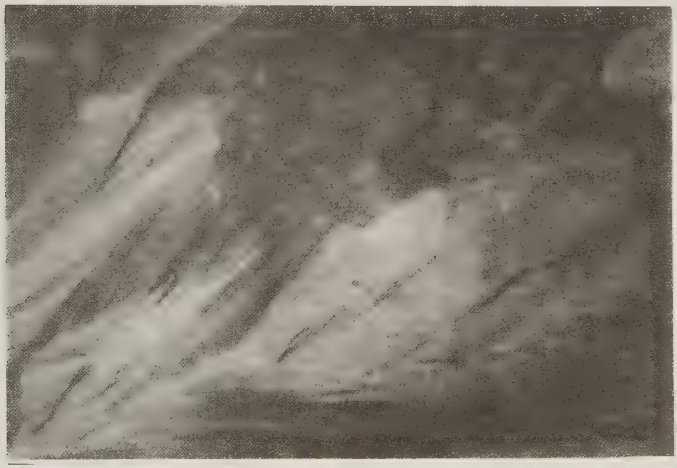
Allgemein kann man die Hexagonalphase, die aufgrund ihres Aufbaus eine sehr hohe Viskosität und thixotropes Fließverhalten aufweist, bei allen Systemen erwarten, die bei hohen Wasseranteilen mizellare Lösungen ergeben.
Die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 7a, 7b) zeigen typische Strukturen der Hexagonalphase M aus dem Dreikomponentendiagramm Brij 98 / Paraffin / Wasser.
Die TEM-Aufnahme (Abb.8), angefertigt mit einem System der Zusammenset-

Abb. 7 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer Hexagonalphase



a) cloudy texture Brij 98/Wasser = 70/30

100 µm



b) angular texture Brij 98/Paraffin/Wasser = 67,5/7,5/25

100 µm

zung Brij 96 / Paraffin / Wasser = 45 / 5 / 50 wiederum nach Gefrierätzpräparation, zeigt deutlich die für die Hexagonalphase M typischen röhrenförmigen Assoziate .

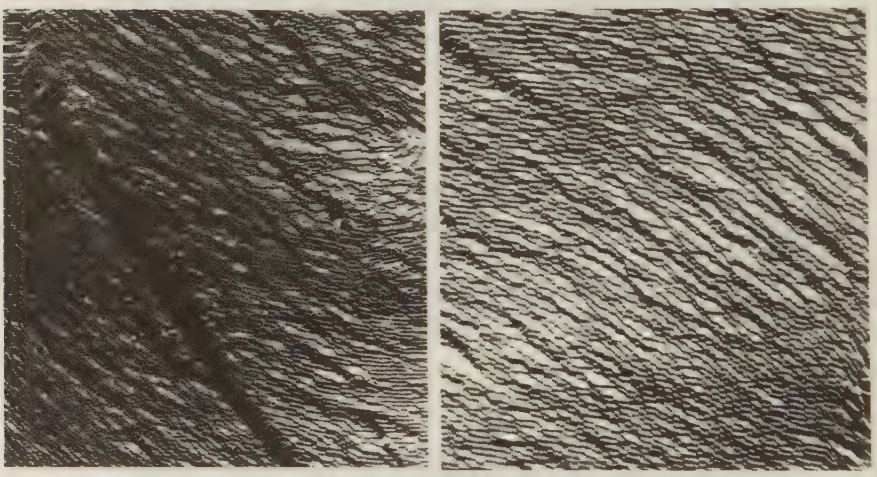


Abb. 8 TEM-Aufnahme einer Hexagonalphase (Brij 96/Paraffin/Wasser = 45/5/50)

2.2.4.3. DIE KUBISCHE PHASE

Neben den optisch anisotropen Hexagonal- und Lamellarphasen wird in der Literatur noch ein weiterer flüssigkristalliner Zustand beschrieben, die sog. ISOTROPE KUBISCHE PHASE. Hierzu ist anzumerken, daß die kubische Phase definitionsgemäß eigentlich keinen echten flüssig-kristallinen Zustand darstellt, da eine Periodizität des Aufbaues in drei Raumrichtungen vorliegt; für den eigentlich eher kristallinen Zustand wird daher auch der Begriff PLASTIC CRYSTAL vorgeschlagen (22).
Die physikalischen Eigenschaften sind jedoch denen der lamellaren und der hexagonalen Phase eng verwandt, so daß dennoch eine Zuordnung zu den Flüs-

sigkristallen erfolgen kann(37).
Von den anderen, im Polarisationsmikroskop durch ihre typische anisotrope Textur charakterisierbaren flüssigkristallinen Zuständen ist die kubische Phase leicht durch ihre optische Isotropie zu unterscheiden.
Die kubische Phase - aufgrund ihrer hohen Viskosität häufig auch als "viscous isotropic phase" bezeichnet - kann in Abhängigkeit von den verwendeten Tensiden in verschiedenen Existenzgebieten von Dreikomponentendiagrammen auftreten: beschrieben sind Zonen zwischen der Hexagonal- und der Lamellarphase, aber auch zwischen Hexagonalphase und mizellarer Lösung.
Röntgeninterferenzen wurden in einem Verhältnis von 1 : $\sqrt{3/4}$: $\sqrt{3/8}$: $\sqrt{3/11}$ beobachtet, aber auch andere Daten wurden gefunden.
Die folgende Übersicht soll verdeutlichen, daß auch noch unterschiedliche Auffassungen über die räumliche Struktur der kubischen Phase bestehen.

Die zunächst zitierten Strukturvorschläge beziehen sich auf die kubische Phase, die nach LUZZATI (42) "im allgemeinen in einem sehr engen Konzentrationsbereich zwischen lamellarer und hexagonaler Phase auftritt".

In einem von LUZZATI et al. (38) vorgeschlagenen Modell besetzen die polaren Gruppen der O/W-Emulgatormoleküle die Mizelloberflächen, während die apolaren Kohlenwasserstoffketten die Aggregatkerne füllen; Wasser bildet in dem raumzentrierten Gitter aus Mizellen, deren genaue Struktur noch diskutiert wird, die kontinuierliche Phase (17).
(s. Abb. 9a).

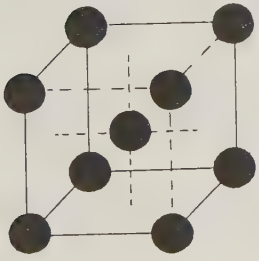


Abb. 9a
Raumzentriertes kubisches Gitter (38)

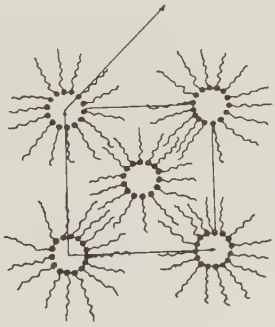


Abb. 9b
Inverse kubische Phase nach CLUNIE (39)

Die INVERSE KUBISCHE STRUKTUR für W/O-Emulgatormoleküle, z.B. für Monoglycerid-Wasser-Gemische, wurde von CLUNIE (39) postuliert:
die polaren Gruppen des Tensids sind ins Mizellinere gerichtet, während die lipophilen Gruppen in die kontinuierliche Ölphase hineinragen.

Am Beispiel von Strontiumseifen wurde von LUZZATI und SPEGT (40) ein weiterer Strukturvorschlag für kubische Phasen vorgelegt:
die Tensidmoleküle bilden stabförmige Aggregate , die untereinander zu einem dreidimensionalen Netzwerk verbunden sind; das Innere der Stäbe kann aus polaren bzw. apolaren Teilen des Tensids bestehen, entsprechend bildet eine apolare Flüssigkeit bzw. Wasser die kontinuierliche Phase (Abb. 10).

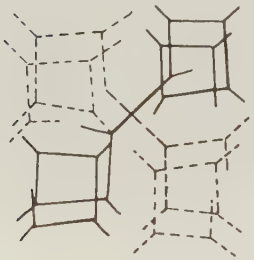


Abb. 10
Kubische Phase nach LUZZATI et al. (40)

LINDBLOM et al. (41) beschreiben die kubische Phase von Monoglycerid-Wasser-Systemen und führen Argumente für eine Struktur an, die auf Einheiten aus lamellaren Doppelschichten beruht:
es liegt eine dreidimensionale Struktur, aufgebaut aus lamellaren Doppelschichten, vor; dabei sind die "Ränder" der lamellaren Doppelschichten zu äquivalenten Einheiten verknüpft. Die entstehende Struktur erinnert in gewisser Weise an Schaumlamellen.

Hier liegen gemäß Abb. 11 sowohl die Wasser- als auch die Ölphase in kontinuierlicher Phase vor.

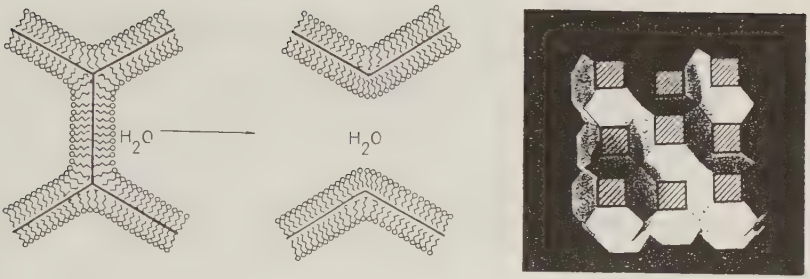


Abb. 11 Kubische Phase nach LINDBLOM et al. (41)

Wie bereits erwähnt, weisen verschiedene Autoren auf ein weiteres "steifes, isotropes Gebiet" (13) bzw. auf eine weitere kubische Phase hin (22,43), die sich in Zonen mit sehr hohen Wasseranteilen, nämlich zwischen der isotropen wäßrigen Lösung und der Hexagonalphase befindet:

ROSEVEAR (13) schlägt für das "hochelastische System, welches charakteristische Schwingungen und Klänge beim Anstoßen zeigt", eine konzentrierte, regellose Suspension von einzelnen zylindrischen Mizellen vor.

TARDIEU und LUZZATI (43) erstellen für die kubische Phase ein Strukturmodell, das aus Stäben endlicher Länge, aufgebaut aus Tensidmolekülen, besteht. (s. Abb. 12).

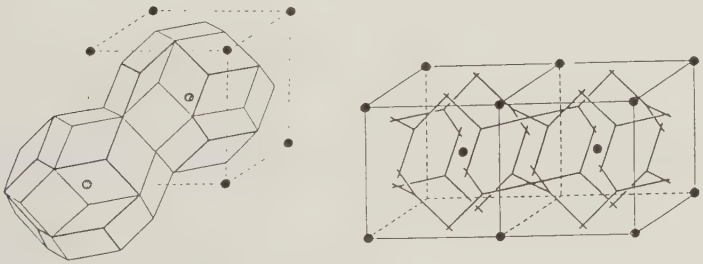


Abb. 12 Kubische Phase nach TARDIEU und LUZZATI (43)

Die Stäbe, deren Inneres von den Tensidkohlenwasserstoffketten und deren Oberfläche von den polaren Tensidgruppen besetzt ist, sind untereinander zu einem dreidimensionalen Gitter bzw. einem System von Käfigen verbunden, von denen

jeder eine sphärische Mizelle einschließt (Clathrat-Struktur). Wasser bildet die kontinuierliche äußere Phase.
Dieser kubische Typ konnte in mehreren Systemen gefunden werden, die folgende Tensidkomponenten enthielten:

- Na-Caprylat
- Dodecyltrimethylammoniumchlorid
- Lauryl-decaethylenglycolether

3. TERNÄRE UND QUARTERNÄRE MIKROEMULSIONSGELE

3.1. HERSTELLUNG VON MIKROEMULSIONSGELEN UND IHRE SYSTEMATISCHE EINORDNUNG

Wie sind nun die MIKROEMULSIONSGELE definitionsgemäß einzuordnen ?
Diese Frage läßt sich recht anschaulich beantworten, wenn man die Herstellung der Gele im Zusammenhang mit einer Suchgeraden in einem Dreikomponentendiagramm genauer untersucht.
Als Beispiel soll die Herstellung der Modellrezeptur BRIJ 96 / PARAFFIN / WASSER = 31,5 / 3,5 / 65, entsprechend einem Tensid/Paraffin-Verhältnis von 90/10, dienen:
die Herstellung des Mikroemulsionsgels erfolgt in der Weise, daß man Öl und Tensid erwärmt und das auf die gleiche Temperatur erhitzte Wasser unter leichtem Rühren anteilsweise zugibt(zu den genauen Herstellungstemperaturen s. unter Kap. 6 auf S. 69).

Betrachtet man den Verlauf der Suchgeraden im Dreikomponentendiagramm Brij 96 / Paraffin / Wasser (Abb. 13), so ist unschwer folgendes zu entnehmen:
vom binären Ausgangszustand TENSID / ÖL = 90/10 durchläuft man bei sukzessiver Wasserzugabe verschiedene Einphasen- und Mehrphasengebiete, ohne daß sich das Verhältnis Tensid/Öl verändert:
so wird die bei Wasseranteilen bis 10% vorliegende ölige isotrope Phase L_2 in die Lamellarphase übergeführt, die bei ca. 30% Wassergehalt in ein Mehrphasengebiet übergeht; bei ca. 40 bis 45% Wasseranteil ist die hexagonale Phase erreicht, deren stäbchenförmige Aggregate sich bei ca. 65 bis 70% Wasseranteil nach Durchlaufen eines weiteren Mischgebietes in die ISOTROPE TRANSPARENTE GELPHASE G, die aus Mizellen noch nicht geklärter Form aufgebaut ist, umlagern.
Bei sehr hohen Wasseranteilen von über 65 bis 70% wird der viskoelastische Zustand der Gelphase G "verdünnt", wobei zunächst ein schmales Zweiphasengebiet

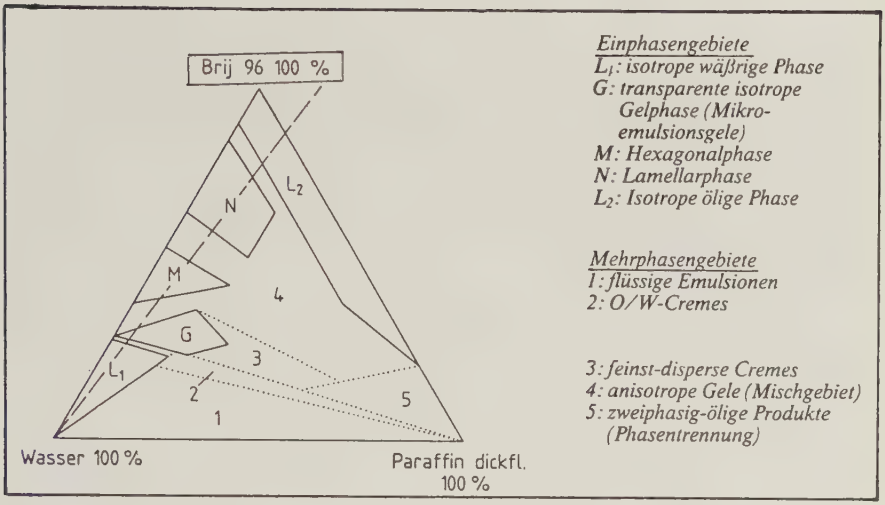


Abb. 13 Dreikomponentendiagramm Brij 96/Paraffin/Wasser

durchlaufen wird und sodann flüssige Mikroemulsionen, die im Phasengebiet L_1 neben mizellaren Lösungen und Solubilisaten vorliegen, entstehen (58).

Somit ist die beschriebene Methode zur Herstellung von MIKROEMULSIONSGELEN, aber auch von FLÜSSIGEN MIKROEMULSIONEN, ein Inversionsprozeß, in dessen Verlauf ein zunächst vorliegendes W/O-System durch Wasserzugabe bei niedrigen Temperaturen in einen sog. "viscoelastic gel stage" überführt wird, der im Falle von Brij 96 mit zunehmenden Wassergehalt aus Lamellarphase, Hexagonalphase und isotroper Gelphase bestehen würde.
Allerdings kann dieser "feste" Gelzustand bei niedrigen Temperaturen nicht durchlaufen werden.
Da aus diesem Grund die Herstellung der Mikroemulsionsgele wie auch der flüssigen Mikroemulsionen bei höheren Temperaturen erfolgen muß, um damit eine rasche Gleichgewichtseinstellung zu erreichen, liegt der viskoelastische Gelzustand nunmehr in geschmolzener, flüssiger Form vor, wodurch eine homogene Einarbeitung der Wasserphase erst ermöglicht wird.
Die Herstellungstemperaturen von Mikroemulsionsgelen mit nichtionischen Tensiden unterschiedlichen HLB-Wertes sind nunmehr offensichtlich abhängig von der Schmelztemperatur der zu durchlaufenden Phasengebiete, wobei natürlich die am höchsten "schmelzende" Phase die Wahl der Herstellungstemperatur bestimmt (Näheres dazu s. unter Kap. 6 auf S.69).

PRINCE (19) betont in diesem Zusammenhang, daß der als "viscoelastic gel stage" bezeichnete Zustand, der in Abhängigkeit vom verwendeten Tensid aus Lamellar-, Hexagonal- oder isotroper Gel-Phase besteht, offenbar keine Mikroemulsionen darstellt, wenngleich verschiedene "ringing gels" häufig als solche bezeichnet werden; vielmehr sind solche Systeme als flüssigkristalline Zustände zu sehen, die im Verlauf der Herstellung von flüssigen Mikroemulsionen als Übergangszustände auftreten.
Wegen der sehr engen Verwandtschaft mit den flüssigen Mikroemulsionen könnte man die "ringing gels" als eine "besondere Form der Mikroemulsionen", nämlich als ein hochviskoses, konzentriertes Vorstadium flüssiger Mikroemulsionen, also als MIKROEMULSIONSGELE, bezeichnen.

Wie kann nun ein direkter Vergleich zwischen den bisher beschriebenen Phasen - flüssigkristalline Phasen (lamellar, hexagonal, kubisch), Mikroemulsionen und Makroemulsionen sowie mizellaren Lösungen angestellt werden ?
Dafür eignen sich vorzugsweise DREIKOMPONENTENDIAGRAMME, die die Lage der einzelnen Phasengebiete am übersichtlichsten demonstrieren können.

DARSTELLUNG VON DREIKOMPONENTENDIAGRAMMEN

In den Dreikomponentendiagrammen symbolisieren die Spitzen des gleichseitigen Dreiecks die reinen Komponenten (100 %), wobei der am höchsten schmelzende Stoff zumeist der Dreieckspitze zugeordnet wird.
Die drei Seiten des Dreiecks kennzeichnen die binären Mischungen, während jeder Punkt im Innern des Dreiecks eine definierte Mischung aus allen drei Komponenten beschreibt.
Zur Erstellung der Dreiecke wurden zunächst in 10%-Schritten Präparate erstellt, die eine grobe Übersicht über die Lage der einzelnen Phasen zuließ; zur exakteren Festlegung der Zonen wurden weitere Präparate in jeweils kleineren %-Schritten hergestellt.
Dennoch können die Dreikomponentendiagramme keinen Anspruch auf vollständige Exaktheit erheben, da die genaue Begrenzung der Phasenexistenzgebiete nicht sprunghaft, sondern kontinuierlich erfolgt .

3.2. AUSWAHL DER MODELLSYSTEME

3.2.1. DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) / PARAFFIN / WASSER

1983 erschien eine Dissertation von POHLER(8), in der Mikroemulsionsgele, bestehend aus Brij 96 (POE-10-Oleylether), dickflüssigem Paraffin und Wasser, vorgestellt und gekennzeichnet wurden.
Bereits vorher, aber auch nach diesem Zeitpunkt beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Untersuchung von Dreikomponentendiagrammen, die ebenfalls unter Verwendung dieses Tensids, daneben aber auch mit anderen lipophilen Komponenten dargestellt wurden (3, 8, 10, 11, 12, 16, 17, 44, 45, 46, 48, 49). Dabei richtete sich das Augenmerk meist weniger auf die im Rahmen dieser Arbeit besonders interessierende isotrope Gelphase G als mehr auf die Emulsions- und Cremesysteme.

Wie man aus Abb. 13 (S.19) entnehmen kann, ist für die Ausbildung isotroper Mikroemulsionsgele (Phasengebiet G) ein Tensidanteil von etwa 30% sowie ein gewisser Ölanteil erforderlich; lediglich bei Ölanteilen von ca. 20% kann man bereits mit etwa 25% Tensid ein thermodynamisch stabiles, transparentes bis opaleszierendes Gel herstellen, das allerdings eine sehr hohe Festigkeit aufweist. Bei noch höheren Fettanteilen erfolgt ein Übergang zu mehr und mehr trüben bis weißen Systemen, nämlich zu den Mehrphasengebieten 2 und 3, in denen O/W-Cremes mit noch sichtbaren Öltröpfchen sowie sog. feinstdisperse Cremes vorliegen, bei denen einzelne Fetttröpfchen im Mikroskop nicht mehr zu erkennen sind; ein Vergleich mit sog. AMBIPHILEN CREMES liegt daher nahe (s. unter Kap. 3.2.2. auf S.26).

Neben der isotropen Gelphase G (Mikroemulsionsgele) liegen noch weitere Einphasengebiete vor:

- die wäßrige isotrope Phase L_1, die bis zu max. 25 - 30% Tensidgehalt ihre idealviskosen Fließeigenschaften beibehält;
  hierbei dürfte es sich um mizellare Lösungen (binäre Mischungen Wasser / Tensid) sowie Solubilisate und flüssige Mikroemulsionen handeln;
- ab ca. 40 - 55% Brij 96 und einem maximalen Ölanteil von 20% tritt die Hexagonalphase M auf;
- bei Tensidanteilen von 65 - 85% liegt die Lamellarphase N vor, die ebenfalls höchstens 20% Paraffin aufzunehmen imstande ist;

- die isotrope ölige Phase L_2 _ mit Tensidanteilen von 20 - 100 % kann bis zu maximal 10% Wasser aufnehmen, enthält dagegen aber bis zu 80% Paraffin. Bei Raumtemperatur können zum Teil auskristallisierte Bestandteile vorliegen, die sich aber bereits bei relativ niedrigen Temperaturen (ca. 25°C) wieder in die isotrope Lösung überführen lassen.

Im Hinblick auf eine mögliche Senkung des für die Bildung von Mikroemulsionsgelen erforderlichen Tensidanteils sollten im Verlauf der Untersuchungen verschiedene Emulgatoren vom POE-Oleylether-Typ mit unterschiedlichem Ethoxylierungsgrad und damit unterschiedlichem HLB-Wert auf ihre Eignung getestet werden.

3.2.2. DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) / PARAFFIN / WASSER (ABB. 14)

Zunächst sollte untersucht werden, wie sich eine Anhebung des HLB-Wertes von 12,4 (Brij 96 = POE-10-Oleylether) auf 15,3 (Brij 98 = POE-20-Oleylether), die durch eine Verdoppelung des durchschnittlichen Ethoxylierungsgrades zustande kommt, auf die Lage der diversen Ein- und Mehrphasengebiete im Dreikomponentendiagramm auswirken würde (Abb. 14).

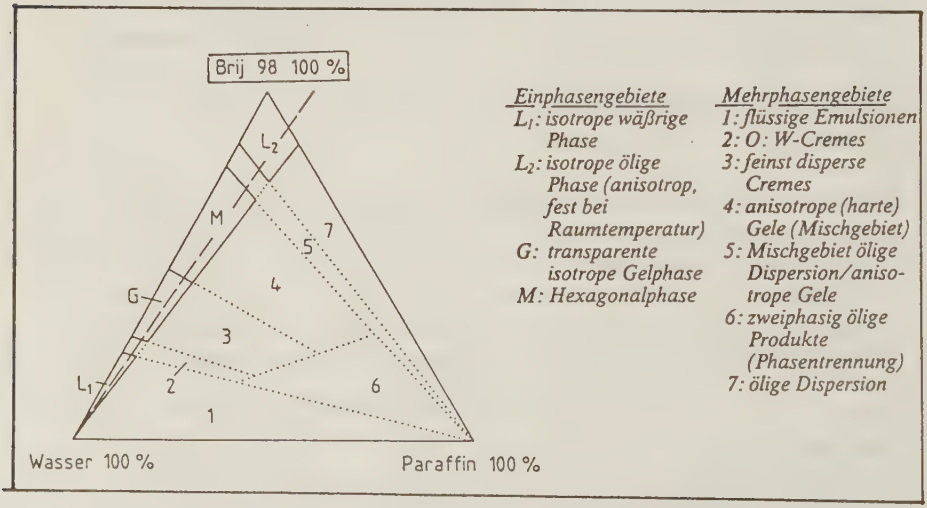


Abb. 14 Dreikomponentendiagramm Brij 98/Paraffin/Wasser

Folgende Einphasengebiete konnten anhand makroskopischer, mikroskopischer und polarisationsmikroskopischer Untersuchungen festgelegt werden:

L_1 : Isotrope wäßrige Phase

Analog zum System Brij 96 / Paraffin / Wasser stellt das Gebiet der isotropen wäßrigen Phase L_1 , das makroskopisch eine klare, idealviskose Flüssigkeit und polarisationsmikroskopisch ein völlig isotropes, optisch leeres System erkennen läßt, den Bereich der mizellaren Lösungen, der Solubilisate sowie der Mikroemulsionen dar.
Vergleicht man die Ausdehnung der Phase L_1 im System Brij 98 (Abb. 14) mit dem System Brij 96 (Abb. 13), so ist leicht festzustellen, daß die Aufnahmefähigkeit für Öl bei Verwendung eines so stark hydrophilen Tensids wie Brij 98 stark erniedrigt ist, verglichen mit der des weniger hydrophilen, aber dennoch wasserlöslichen Brij 96. Offensichtlich sind die Tensidassoziate von Brij 98 nur bis zu einem sehr begrenzten Ausmaße quellbar, weshalb die maximale Ölaufnahmefähigkeit der isotropen wäßrigen Lösung bei einem Tensid/Paraffin-Verhältnis von nur 85/15 liegt.

G : Transparente isotrope Gelphase

In einem Tensidkonzentrationsbereich von ca. 30 bis 50% kann die transparente isotrope Gelphase G beobachtet werden. Die völlig transparenten, hochviskosen bis elastischen Gele zeigen beim Anstoßen des Gefäßes den typischen Resonanzeffekt und können daneben im Polarisationsmikroskop anhand ihrer völligen optischen Isotropie leicht identifiziert und von den anderen flüssigkristallinen Zuständen sowie den Zweiphasensystemen unterschieden werden.
Vergleicht man die Existenzgebiete der isotropen Gelphase G in den Dreikomponentendiagrammen mit Brij 96 (Abb. 13) und Brij 98 (Abb. 14), so ist festzustellen:

- im Gegensatz zu Brij 96, welches in binären Mischungen mit Wasser keine derartigen Gele auszubilden imstande ist, sondern dafür stets einen gewissen minimalen Paraffinanteil benötigt, vermag Brij 98 aufgrund seines höheren Ethoxylierungsgrades über den relativ weiten Konzentrationsbereich von ca. 30 - 50% bereits im Gemisch mit Wasser und ohne Beteiligung einer Ölphase derartige transparente Swinging-Gels auszubilden;

- der Existenzbereich der Phase G erstreckt sich im Vergleich zum System "Brij 96" über einen weiten Konzentrationsbereich des Tensids;

dagegen ist die Aufnahmefähigkeit für Paraffin - ganz analog den Verhältnissen in der Phase L_1 - sehr stark eingeschränkt (Tensid/Paraffin-Verhältnis = 85/15).

Inwieweit sich die Struktur der ölfreien "Mikroemulsionsgele" , die wohl besser mit der Bezeichnung TRANSPARENTE TENSIDGELE beschrieben werden, von der der entsprechenden ölhaltigen Systeme unterscheidet, ist im weiteren Verlauf noch abzuklären.

M : Hexagonalphase

Ab einem Tensidanteil von ca. 50% geht die Phase G unmittelbar in die Hexagonalphase M über, die anhand ihrer charakteristischen anisotropen Texturen im Polarisationsmikroskop leicht identifiziert werden kann (S. Abb. 7a und 7b auf S.12).
Die sehr festen und zum Teil nicht mehr streichfähigen Präparate sind häufig transparent, weisen aber im Gegensatz zur isotropen Gelphase deren Swing-Effekt nicht auf.
Die Aufnahmefähigkeit der Hexagonalphase für Paraffin ist auf dasselbe Tensid/Öl-Verhältnis von 85/15 beschränkt, wie es bereits für die Phasen L_1 und G beobachtet wurde.

L_2 : Isotrope ölige Phase (s. Abb. 15)

Dieses im Vergleich zum Dreikomponentendiagramm Brij 96 / Paraffin / Wasser recht beschränkte Phasengebiet stellt sich bei Raumtemperatur nicht als isotrope Lösung dar, sondern erscheint als ziemlich feste , kristalline Masse, die im Polarisationsmikroskop völlig anisotrop und kristallin aussieht; sie kann allerdings bereits bei recht niedrigen Temperaturen von 33,2 °C in eine isotrope Schmelze übergeführt werden.
Die homogen inkorporierbare Ölmenge beträgt maximal 15%, was angesichts der starken Hydrophilie von Brij 98 (HLB = 15,3) nicht verwundern kann.

Mehrphasengebiete

Mehrphasengebiete treten gewöhnlich als Übergangsgebiete zwischen den reinen Einphasengebieten bzw. in Zonen mit höheren Paraffinkonzentrationen auf.
Die Zone flüssiger, instabiler O/W-Emulsionen ("1") beobachtet man in Nachbarschaft der Phase L_1, welche die hohen Paraffinanteile nicht mehr in

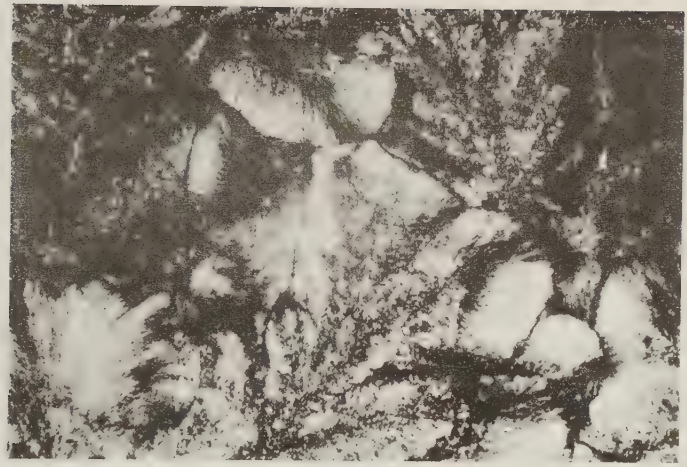


Abb. 15 Polarisationsmikroskopische Aufnahme aus Phasengebiet L_2 (Brij 98/Wasser = 90/10)

100 µm

Abb. 16 Polarisationsmikroskopische Aufnahme aus Phasengebiet "3" (Brij 98/dickfl. Paraffin/Wasser = 30/20/50)

100 µm

Form einer klaren Flüssigkeit zu solubilisieren vermag; sie geht bei höheren Tensidkonzentrationen in das Gebiet der O/W-Cremes ("2") über, bei denen deutlich Öltröpfchen in einer isotropen Matrix zu erkennen sind.

Ab einem Tensid/Wasser-Verhältnis von 30 / 70 liegen weiße, häufig gut verstreichbare bis elastische, mitunter aber auch sehr feste und nicht mehr streichfähige Systeme vor, bei denen im Mikroskop zwar keine einzelnen Tröpfchen mehr erkennbar sind, die aber auf einem völlig isotropen Untergrund eine deutliche Strukturierung aufweisen (s.Abb. 16).
Wenngleich angesichts der hohen Konsistenz auch nicht in allen Fällen streichfähige Systeme vorliegen, so kann man die Phase "3" doch als feinstdisperse Cremes charakterisieren.
Erstaunlicherweise konnte bei diesen Systemen derselbe Resonanzeffekt wie bei den transparenten Mikroemulsionsgelen der benachbarten Phase G beobachtet werden.

POHLER (8) bezeichnet derartige Systeme als "Cremes mit ambiphilem Aussehen" und stellt damit eine Beziehung zu den AMBIPHILEN CREMES her, die von NÜRNBERG (142, 143, 144, 145, 146), KOHL (147) und MUCKENSCHNABEL(127) beschrieben wurden:
man kann eine AMBIPHILE CREME, d.h. ein Mischsystem, das weder dem O/W- noch dem W/O-Typ eindeutig zugeordnet werden kann, erhalten, indem man den Fett- und den Wassergehalt sowie den O/W-Emulgatorgehalt einer O/W-Cremegrundlage modifiziert. Das resultierende Mischsystem, das nunmehr einen höheren Fett- und O/W-Emulgatoranteil als übliche O/W-Cremes enthält und einen mittleren Wassergehaltvon ca. 40 % aufweist, stellt demnach ein "überfettetes O/W-System" dar, ohne daß eine Phasenumkehr nach W/O erfolgt.
MUCKENSCHNABEL (127) konnte ein aus Tensiden aufgebautes lamellenartiges kristallines bzw. flüssigkristallines Gelgerüst nachweisen, in dem Fett- und Wasserphase bikohärent nebeneinander vorliegen; im Polarisationsmikroskop ist eine deutliche optische Anisotropie zu erkennen.
Die sog. FEINSTDISPERSEN CREMES, deren Phasengebiete in allen untersuchten Dreikomponentendiagrammen (Abb. 13, 14, 17, 19) der isotropen Gelphase G stets unmittelbar benachbart sind, unterscheiden sich nach den bisherigen Untersuchungen deutlich von den eben zitierten AMBIPHILEN CREMES, die stets durch den Einsatz eines sog. "Komplexemulgators" (O/W-Tensid + W/O-Cotensid) gekennzeichnet sind.

Folgende Eigenschaften sind für die FEINSTDISPERSEN CREMES("3") charakteristisch:

- völlige optische Isotropie im Polarisationsmikroskop
- völlig röntgenamorphes Weitwinkeldiffraktogramm
- Resonanzeffekt analog den transparenten MIKROEMULSIONSGELEN

Bei hohen Ölanteilen, die über das Tensid/Öl-Verhältnis von 85/15 hinausgehen, schließt sich an die Hexagonalphase ein Mischgebiet "4" an, das makroskopisch als Zone sehr harter anisotroper Gele bezeichnet werden kann; diese Präparate sind nicht verstreichbar und liegen zum Teil in Form von elastischen Flocken vor.
An ein weiteres Mischgebiet "5" schließt sich der Bereich "7" an: eine ölige Dispersion von Brij 98-Kristallen.
Zone "6" umfaßt zweiphasig-ölige Produkte:bereits kurz nach der Herstellung trennt sich das flüssige Paraffin von einer isotropen oder auch anisotropen Gelphase, bestehend aus Tensid, Paraffin und Wasser, ab.

Resümee für das Dreikomponentendiagramm BRIJ 98 / PARAFFIN / WASSER :

- auch mit einem hochethoxylierten Oleylalkohol (2o EO) können Mikroemulsionsgele gewonnen werden;

- abweichend vom System "BRIJ 96"(10 EO) sind sie über einen größeren Tensidkonzentrationsbereich existent;

- abweichend vom System "BRIJ 96" können bereits mit binären BRIJ 98 / Wasser-Systemen transparente Tensidgele angefertigt werden;

- mit steigender Hydrophilie des Tensids sind abnehmende Mengen Paraffin in die flüssigkristallinen Phasen sowie in die isotrope wäßrige Lösung unter Beibehaltung des Einphasengebietcharakters inkorporierbar;

- eine Gelbildungstendenz bei signifikant niedrigeren Tensidkonzentrationen kann bei Verwendung von BRIJ 98 im Vergleich mit BRIJ 96 nicht beobachtet werden.
  Dies könnte unter der Prämisse, daß das Gelgerüst der Mikroemulsionsgele

über POE-Ketten gebildet wird, die miteinander durch Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft sind, vermutet werden. BRIJ 98 scheint nach dieser Vorstellung mit seinen langen POE-Ketten besonders günstige Voraussetzungen zu bieten.

- besonders auffällig ist das Fehlen einer LAMELLARPHASE, die im Dreikomponentendiagramm BRIJ 96 / Paraffin / Wasser noch auftritt; offensichtlich behindert die stärkere Hydrophilie von BRIJ 98, für die die längeren POE-Ketten verantwortlich sind, die Ausbildung einer Schichtenstruktur.

Es interessierte nun die Frage, ob bei Verwendung einer Kombination eines sehr hydrophilen Tensids (Oleylalkohol x 20 EO) mit einem wasserunlöslichen, lipophilen Tensid (Oleylalkohol x 2 EO) Mikroemulsionsgele bereits bei niedrigeren Tensidkonzentrationen ausgebildet werden und gleichzeitig eine größere Menge Paraffin als bei Einsatz von reinem BRIJ 98 eingearbeitet werden kann.

3.2.3. DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 98(POE-20-OLEYLETHER) / BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) = 9/1 / PARAFFIN / WASSER

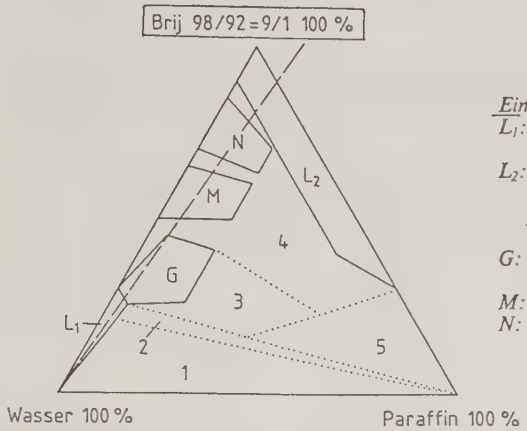
Zu diesem Zwecke wurde ein Dreikomponentendiagramm mit BRIJ 98/92 = 9/1 , Paraffin und Wasser erstellt (s.Abb. 17). Es soll Aufschluß darüber geben, ob bereits der relativ geringe Anteil an lipophilem BRIJ 92 das Auftreten der im Falle von BRIJ 98 beschriebenen flüssigkristallinen Phasen qualitativ und quantitativ verändert.

L_1 : Wäßrige isotrope Phase

Die wäßrige isotrope Lösung L_1 befindet sich mehr oder weniger in einem identischem Bereich wie bereits im System "BRIJ 98" und vermag daher keineswegs die hohe Solubilisierungskapazität von BRIJ 96 zu erreichen.
Der strukurelle Aufbau dieser Phase dürfte dem der bereits besprochenen Systeme analog sein.

G : Transparente isotrope Gelphase

In einem Tensidkonzentrationsbereich von ca. 27 - 45% und maximal inkorporier-



Einphasengebiete
L_1: isotrope wäßrige Phase
L_2: isotrope ölige Phase (anisotrop, fest bei Raumtemperatur)
G: transparente isotrope Gelphase
M: hexagonale Phase
N: lamellare Phase

Mehrphasengebiete
1: flüssige Emulsionen
2: O/W-Cremes
3: feinst disperse Cremes
4: anisotrope Gele (Mischgebiet)
5: zweiphasig ölige Produkte (Phasentrennung)

Abb. 17 Dreikomponentendiagramm Brij 98/92 = 9/1 / Paraffin/Wasser

baren Ölmengen von ca. 20% liegt die transparente isotrope Gelphase vor. Hier ist - anders als bei BRIJ 96 - ein im Diagramm punktförmig dargestellter, sehr enger Bereich aus binären Tensid/Wasser-Systemen in der Lage, ohne Hinzuziehung einer Ölphase ein TRANSPARENTES TENSIDGEL aufzubauen. Der Übergang der isotropen wäßrigen Phase L_1 zur isotropen Gelphase G erfolgt relativ sprunghaft, während die

Hexagonale Phase M - anders als im System "BRIJ 98" - durch ein breites Mischgebiet, bestehend aus anisotropen Gelen, vom Existenzbereich der transparenten isotropen Gelphase G getrennt ist.
Beim Einsatz der Tensidkombination BRIJ 98 / BRIJ 92 = 9/1 erhält man im Gegensatz zu BRIJ 98-Präparaten meist gut streichfähige und weniger harte Präparate, die bis zu 20% Öl enthalten können.

N : Lamellarphase
Im Unterschied zum Dreikomponentensystem "BRIJ 98" tritt bei verminderter Hydrophilie des Brij 98 die Lamellarphase wieder auf, so daß offenbar ein gewisser Anteil kürzerkettiger ethoxylierter Oleylalkohole für den Schichtenaufbau dieses flüssigkristallinen Zustands unabdingbar erscheint. In Analogie

zur isotropen Gelphase G und zur Hexagonalphase M beträgt der maximale Öl-anteil ca. 20%.

Interessant ist die Tatsache, daß im Bereich der Lamellarphase, insbesondere bei den höheren Tensidkonzentrationen, metastabile Gelzustände auftreten, die stark temperaturabhängig sind: werden solche Lamellarphasen beispielsweise unterhalb der normalen Raumtemperaturen bei ca. 13 - 15°C aufbewahrt, so daß sie sich nunmehr unterhalb einer kritischen Temperatur T_c befinden, so können die im flüssigkristallinen Zustand ungeordnet und flüssigkeitsähnlich vorliegenden lipophilen Tensidreste wieder in den ursprünglichen hochgeordneten und kristallinen Zustand übergehen, während die Wasserphase zwischen den polaren Schichten verbleibt (Abb. 18);
es bildet sich somit eine sogenannte "metastable gel phase" oder " α-crystalline gel phase".
Bereits durch sehr geringe Energiezufuhr wie z.B. durch Umrühren des Gels oder durch geringfügiges Erwärmen läßt sich der metastabile Gelzustand wieder in die lamellare Mesophase überführen.

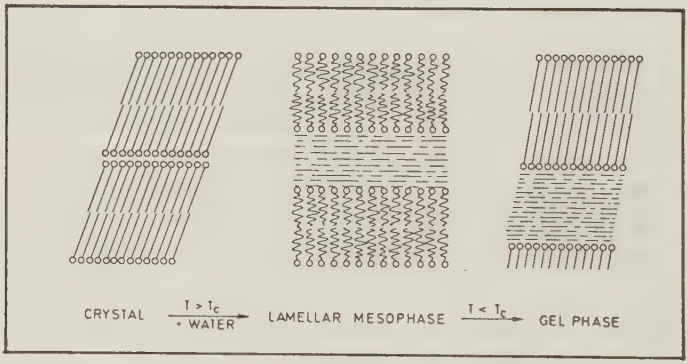


Abb. 18 Schematische Darstellung der Bildung einer Lamellarphase sowie der α-crystalline gel phase (nach 36)

Die ölige isotrope Phase L_2, die bei Raumtemperatur wiederum fest und anisotrop vorliegt, aber bereits bei niedrigen Temperaturen von etwa 30°C in den flüssigen Zustand übergeht, läßt aufgrund der im Vergleich zu BRIJ 98 abgeschwächten Hydrophilie des Emulgatorengemisches die Einarbeitung von bis zu 60 % Paraffin zu.

Nach Betrachtung der bisher beschriebenen Dreikomponentendiagramme, die sich lediglich in der Tensidkomponente unterscheiden, läßt sich - bezogen auf die Problemstellung, transparente isotrope Gele(Mikroemulsionsgele) mit einem möglichst niedrigen nichtionogenen Tensidanteil und einem möglichst hohen Ölanteil darzustellen - folgendes feststellen:

- beim Einsatz eines stark hydrophilen Tensids wie BRIJ 98 benötigt man mindestens 30 und maximal 50% Emulgator zur Herstellung solcher Gele, die dann aber lediglich ein Tensid / Öl-Verhältnis von 85 / 15 aufweisen können;
  allerdings lassen sich mit BRIJ 98 "Mikroemulsionsgele" auch ohne Ölkomponente darstellen: sie werden besser als TRANSPARENTE TENSIDGELE bezeichnet;

- betrachtet man die Diagramme mit BRIJ 98/92 =9/1 und BRIJ 96 als Tensidkomponenten (Abb. 13 und 17), so ist zu erkennen, daß Mikroemulsionsgele in diesen Fällen bereits ab etwa 25% Tensidanteil gewonnen werden können; eine zunehmende Lipophilie des Tensids ermöglicht zugleich auch die Einarbeitung höherer Ölanteile; bei Konzentrationen über 20% Paraffin ist allerdings eine zunehmende Opaleszenz zu beobachten.

3.2.4. PRÜFUNG VERSCHIEDENER TENSID / COTENSID - MISCHUNGEN AUF IHRE EIGNUNG ZUR DARSTELLUNG VON MIKROEMULSIONSGELEN

Weitere Untersuchungen sollen nun aufzeigen, ob eine weitere Herabsetzung des Tensid-HLB-Wertes - beispielsweise durch Kombination von BRIJ 96 mit einem Cotensid - einen Fortschritt bezüglich der oben angesprochenen Problemstellung ergeben kann; bei der Auswahl des Cotensids sollte nach Möglichkeit der ungesättigte Oleylrest beibehalten werden.
Reihenversuche mit Tensiden - auch vom Brij-Typ - sind bereits vor einigen Jahren von verschiedenen Arbeitskreisen durchgeführt worden, wobei sich das Augenmerk allerdings weniger auf die Darstellung transparenter isotroper Mikroemulsionsgele als vielmehr auf die Rezeptur stabiler Emulsionen und Cremes richtete (12, 16, 17, 45, 49).

In Screeningversuchen sollten verschiedene Tensid-Cotensid-Kombinationen untersucht werden:
das Ergebnis dieser Versuche ist in Tab.I dokumentiert.

Tab. I: Prüfung verschiedener Tensid/Cotensid-Mischungen auf ihre Eignung zur Darstellung von Mikroemulsionsgelen

Tensid/Cotensid-Mischung	Rezeptur der Mikroemulsionsgele	Makroskopisches Bild der Systeme						Konsistenz		Resonanzeffekt	Mikr. Bild	
	(Tensidmischung) fl.Paraffin (Wasser)	transparentes, klares Gel	transp., schwach opalesz. Gel	semitransp., stark opalesz. Gel	durchscheinendes, trübes Gel	trübes System	weiße Creme	halbfest	dickflüssig		isotrop, optisch leer	isotrop, feinstdisperses Muster
BrIJ98/Oleylalk. 9/1 (HLB = 14,12)	25/20/55						●	●		+		●
BrIJ98/Oleylalk. 8/2 (HLB = 12,94)	25/10/65				●			●		–	●	
	25/15/60				●			●		–	●	
	25/20/55		●					●		+	●	
	27/10/63			●				●		+	●	
	27/15/58		●					●		+	●	
	27/20/53		●					●		+	●	
	27/25/48		●					●		+	●	
BrIJ98/Oleylalk. 7/3 (HLB = 11,76)	25/20/55				●			●		+	●	
	30/10/60			●				●		+	●	
	30/15/55			●				●		+	●	
	30/20/50		●					●		+	●	
	30/25/45		●					●		+	●	
BrIJ 96/92 = 9/1 (HLB = 11,65)	20/20/60					●			●	–		●
	23/20/57					●		●		–	●	
	25/20/55	●						●		+	●	
BrIJ 96/92 = 8/2 (HLB = 10,9)	20/20/60		●						●	–	●	
	20/45/35					●			●	–	●	
	22/20/58					●		●		–	●	
	23/20/57		●					●		+	●	
	25/20/55				●			●		+	●	
BrIJ 96/92 = 7/3 (HLB = 10,15)	23/27/50						●	●		+	●	
BrIJ 96/Oleylalk. = 85/15 (HLB = 11,07)	23/20/57			●				●		+	●	
BrIJ 96/Oleylalk. = 8/2 (HLB = 10,62)	18/30/52						●	●		+	●	
	18/40/42			●				●		+	●	
	20/30/50			●				●		+	●	
	20/45/35					●		●		+	●	
	23/20/57					●		●		+	●	
	25/20/55					●		●		+	●	
	25/25/50					●		●		+		●
	25/30/45						●	●		+		●
	25/35/40						●	●		+		●

Aus Tab.I geht hervor, daß nur sehr wenige der Rezepturen klare, transparente bzw. schwach opaleszierende Mikroemulsionsgele ergaben.
Die Tensidmischung BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 scheint daher für weitere Versuche, Mikroemulsionsgele - gemäß der Fragestellung - mit möglichst geringen Tensidanteilen bzw. möglichst hohem lipophilen Anteil herzustellen, von allen untersuchten Mischungen besonders gut geeignet;
mit der Tensidmischung BRIJ 96 / BRIJ 92 = 9 / 1 konnten ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden.

3.2.5. DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 / PARAFFIN / WASSER

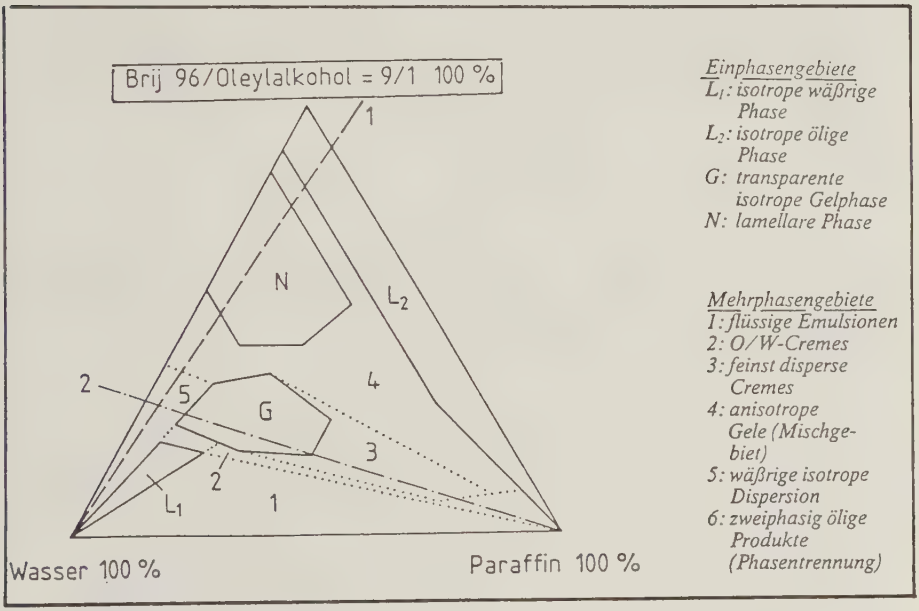


Abb. 19 Dreikomponentendiagramm Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin/Wasser

Abb. 19 zeigt bereits bei flüchtiger Betrachtung grundlegende Unterschiede zu den bisher diskutierten Systemen auf:

- das Existenzgebiet der transparenten isotropen Gelphase G ist ebenso wie bei Verwendung der Tensidkomponente BRIJ 96 immer an die Anwesenheit der Ölkomponente Paraffin gebunden;
  d.h. TRANSPARENTE TENSIDGELE ohne Paraffin können nicht hergestellt werden;

- in gleicher Weise beinhaltet der Bereich der isotropen wäßrigen Phase L_1 nur solche Mischungen, die einen mehr oder weniger hohen Paraffinanteil enthalten, während wäßrige klare Lösungen der Tensidkomponente BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 aufgrund der stärkeren Lipophilie des Gemisches sowie der Wasserunlöslichkeit des OLEYLALKOHOLS nicht auftreten können.

Erstaunlicherweise lassen sich trübe, dünnflüssige bis niedrigviskose wäßrige Dispersionen "5" jedoch in klare "Lösungen" überführen, sobald ein Paraffinanteil,gekennzeichnet durch ein Tensid / Paraffin - Verhältnis von ca. 75/25 bis 55/45 bei einem maximalen Tensidanteil von etwa 20% hinzugefügt wird.

Wie läßt sich dieses Phänomen erklären ?

Auf der binären Linie BRIJ 96 / OLEYLAKOHOL = 9 / 1 / Wasser liegt praktisch ein Dreikomponentensystem aus Brij 96 als wasserlöslichem Tensid, dem sehr lipophilen und daher öllöslichen, aufgrund seiner Struktur aber auch grenzflächenaktivem Oleylalkohol sowie Wasser vor.
Es existiert nun zwar eine wäßrige isotrope Lösung von BRIJ 96 in Wasser, eine Solubilisierung des Oleylakohols findet aber offenbar nicht statt.
Aus diesem Grund resultieren trübe Mehrphasensysteme ("5" in Abb. 19).

Eine Erklärung für diesen Umstand liefert der Vergleich der als "Ölkomponente" zu bezeichnenden Substanzen Paraffin und Oleylalkohol:

FLÜSSIGES PARAFFIN stellt als reines Kohlenwasserstoffgemisch eine völlig apolare Flüssigkeit dar, während OLEYLALKOHOL als langkettiger Fettalkohol deutliche grenzflächenaktive Eigenschaften aufweist (s. Kap. 13 auf S.140).
Aus diesem Grund wird sich wohl auch die Art des Einbaus der beiden "Ölkomponenten" in die BRIJ 96-Mizellen der wäßrigen Tensidlösung unterscheiden:

- das völlig apolare PARAFFIN dürfte wohl vor allem im lipophilen Mizellkern anzutreffen sein, was - je nach der Konzentration - zu einer gewissen Aufweitung der Brij 96-Mizellen, zu sog. "swollen micelles", führt, aber

dennoch klare bis schwach opaleszierende kolloidale Systeme, nämlich flüssige, paraffinenthaltende MIKROEMULSIONEN ergibt;

- OLEYLALKOHOL als zumindest weniger lipophile Substanz mit grenzflächenaktiven Eigenschaften wird sich dagegen zum Teil auch im lipophilen Mizellkern aufhalten, dagegen als Fettalkohol mit Cotensid-Eigenschaften in viel stärkerem Maße an der "Grenzfläche" zu Wasser lokalisiert sein oder anders ausgedrückt : in die Palisadenschicht der Mizellen eingebaut sein.
  Dieser Umstand dürfte zu einer derart starken Aufweitung der Mizellen führen, daß die für ein transparentes System erforderliche Größenordnung von 10 - 100 nm überschritten wird und deshalb ein trübes System resultiert.

- Wird nun zu den Komponenten Brij 96, Oleylalkohol und Wasser zusätzlich noch eine sehr apolare Substanz in Form von flüssigem Paraffin hinzugefügt, so fungiert dies als "echte" Ölkomponente, während der Oleylalkohl zusammen mit Brij 96 nur mehr "Tensidaufgaben" und nicht mehr "Ölaufgaben" zu bewältigen hat.

Die Bedingungen für die Entstehung von MIKROEMULSIONEN sind nunmehr erfüllt: die tatsächliche Existenz klarer, flüssiger, isotroper und thermodynamisch stabiler Systeme aus BRIJ 96, OLEYLALKOHOL, PARAFFIN und WASSER bestätigt dieses Postulat.

In diesem Zusammenhang ist noch die Eignung weniger apolarer Substanzen wie z.B. Mittelkettiger Triglyceride DAB 8 in Form von Miglyol 812, Isopropylmyristat oder Erdnußöl als Ölkomponenten für Solubilisate und natürlich auch für Mikroemulsionsgele zu prüfen(s.Kap. 13 auf S.142).
Wie bereits der Vergleich OLEYLALKOHOL und PARAFFIN , beide verwendet als Ölkomponente, zeigt, muß nicht die stärker polare Verbindung die besser zu solubilisierende sein; gerade der umgekehrte Fall ist wahrscheinlicher.

Ebenso wie die ISOTROPE WÄSSRIGE PHASE L_1 im eben besprochenen quarternären System ist die TRANSPARENTE ISOTROPE GELPHASE G (MIKROEMULSIONSGELE) an die Anwesenheit von Paraffin gebunden (Abb. 19). Somit dürften für die Existenz der Gelphase G analoge Bedingungen gelten wie für die der isotropen wäßrigen Phase L_1: erst der Einsatz von Paraffin in einem Konzentrationsbereich von

ca. 10 bis 40% führt die in Konzentrationsbereichen von 20 bis 35 % trübe , dickflüssige bis gelartige und lange Fäden ziehende Dispersion "5" in ein transparentes Mikroemulsionsgel über, das nunmehr auch den bekannten Swingeffekt zeigt. Bei Ölanteilen von über 25% ist erstmals eine leichte Opaleszenz zu beobachten, die für Mikroemulsionen typisch ist. Inwieweit dies auf ein starkes Anschwellen von vermutlich mizellaren Aggregaten der Gelstruktur zurückzuführen ist, muß mit Hilfe von transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen abgeklärt werden (s. Kap. 12 auf S. 118)

Als weiteres Einphasengebiet liegt im Dreikomponentendiagramm BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 / PARAFFIN / WASSER die Lamellarphase vor, deren Existenz offenbar durch eine zunehmende Lipophilie der Tensidkomponente begünstigt wird:
während BRIJ 98 eine Lamellarphase aufgrund seiner starken Hydrophilie gar nicht zuläßt, nimmt das Phasengebiet N mit ansteigender Lipophilie des Tensids bzw. des Tensidgemisches stetig zu und ist bei Verwendung von BRIJ 96/ Oleylalkohol = 9/1 am größten.

Die geringere Hydrophilie des Tensidgemisches bestimmt daneben auch die große Ausdehnung des Phasengebietes L_2 :
annähernd 100% Paraffin bilden zusammen mit dem Tensidgemisch eine einheitliche Phase, die auch bei Raumtemperatur nicht mehr erstarrt und in der nur wenige ausgefallene Emulgatorkristalle zu finden sind.
Demgegenüber ist die Wasseraufnahmefähigkeit auf ca. 10% beschränkt.

Neben der im Zusammenhang mit den Einphasengebieten L_1 und G bereits diskutierten Phase "5" sind ähnlich wie in den anderen Dreikomponentendiagrammen wiederum die Zonen flüssiger Emulsionen ("1"), der O/W-Cremes("2")sowie der feinstdispersen Cremes ("3") vorzufinden.
Ein Mischgebiet aus anisotropen Gelen umfaßt die Zone "4"; man erkennt auf völlig anisotropem, aber nicht eindeutig zuzuordnendem Grundmuster mehr oder weniger unregelmäßige, "cremeartige" Strukturen (ähnlich Phasengebiet "3").
Die Zone zweiphasig-öliger Produkte ("6") , in der sich eine anisotrope Gelphase von der überschüssigen Paraffinmenge trennt, ist bei Verwendung des weniger hydrophilen Tensidgemischs Brij 96 / Oleylalkohol = 9 / 1 im Vergleich zu den übrigen Diagrammen naturgemäß am kleinsten.

Die Suchgerade 1) von Wasser 100% nach Tensid / Paraffin = 90 / 10 durchläuft in den Dreikomponentendiagrammen mit Brij 98, Brij 98 / 92 = 9 / 1 und Brij 96 sämtliche Einphasengebiete L_1, G, M, N und L_2 (Abb. 13, 14, 17). Im System Brij 96 / Oleylalkohol = 9 / 1 / Paraffin / Wasser allerdings liegen die Gebiete L_1 und G, für deren Existenz ein höheres Tensid / Öl-Verhältnis als 90 / 10 erforderlich ist, in Richtung größerer Ölanteile neben dieser Suchgeraden 1), so daß Proben aus diesen Bereichen nicht erfaßt werden.

Für weitere systematische Untersuchungen wurde eine weitere Suchgerade 2) von Paraffin 100% zum binären Punkt Brij 96 / Oleylalkohol = 9 / 1 / Wasser = 31,25 / 68,75 gezogen, so daß nun die Phasengebiete "5", "G", "3" und "6" durchlaufen werden (s. Abb. 19).

In den anschließenden Untersuchungen sollen die verwendeten Tenside und Tensidgemische hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften charakterisiert werden. Insbesondere die Polymerhomologenzusammensetzung technisch hergestellter Tenside spielt für die Lage der einzelnen Phasengebiete in den Dreikomponentendiagrammen eine entscheidende Rolle.

4. PHYSIKALISCH-CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN VON TENSIDEN UND TENSIDGEMISCHEN

Nichtionische Tenside etwa vom Typ der polyoxyethylierten Fettalkohole sind bekanntlich nicht als definierte, gleichartige Verbindungen mit exakten relativen Molmassen, sondern aufgrund ihrer Herstellung als SUBSTANZGEMISCHE, nämlich als sog. POLYMERHOMOLOGE aufzufassen.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, daß bei Verwendung technischer Tensidprodukte häufig Unterschiede zwischen den einzelnen Herstellungschargen bestehen können, insbesondere was die Verteilung der Polymerhomologen betrifft; derartige Unterschiede führen dazu, daß bei Verwendung von Tensiden unterschiedlicher Hersteller oder auch nur unterschiedlicher Chargen ein- und desselben Herstellers beträchtliche Unterschiede vor allem bezüglich der Transparenz und Festigkeit der Gelpräparate festgestellt wurden.

Es soll daher kurz die Herstellung von POE-Fettalkohol-Ethern erläutert werden.

4.1. ZUR INDUSTRIELLEN HERSTELLUNG VON POE-FETTALKOHOL-ETHERN

Die industrielle Herstellung von POE-Fettalkohol-Ethern erfolgt - zumeist im diskontinuierlichen chargenweisen Ansatz - durch Anlagerung von Ethylenoxid an den entsprechenden Fettalkohol, wobei folgende Arbeitsbedingungen gewählt werden (51) :

- zum Start der Reaktion: erhöhte Temperatur im Bereich von ca. 120 - 220°C;
- Druck von 2,5 - 6 bar;
- Einsatz geeigneter Katalysatoren (meist alkalische Katalysatoren wie z.B. Na-Methylat, NaOH, KOH u.a.) in Konzentrationen von 0,1 - 0,5 %;

Nachdem die Umsetzung, in deren Verlauf das Ethylenoxid schrittweise eingeleitet wird, angelaufen ist, muß aufgrund der exothermen Reaktion im weiteren Verlauf gekühlt werden.

Reaktionsmechanismus der EO-Anlagerung (nach (51))

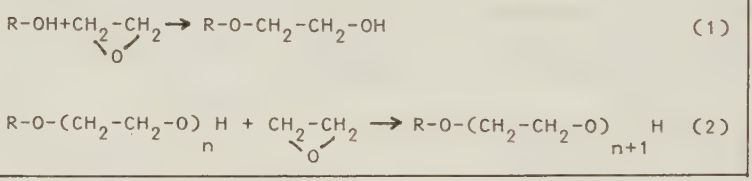


Abb.20 R-OH = Fettalkohol

In der 1.Stufe wird die Hydroxyethyl-Verbindung des Fettalkohols gebildet, die sofort mit diesem um das Ethylenoxid gemäß 2) zu konkurrieren beginnt. Letztendlich erhält man als Ethoxylierungsprodukt ein komplexes Gemisch polymerhomologer Fettalkohole unterschiedlichen Ethoxylierungsgrades sowie eventuell freie Fettalkohole und freie Polyethylenglykole unterschiedlicher Kettenlänge.

Im Folgenden soll der Einfluß der Homologenverteilung in derartigen "Tensid-Mischungen" auf die Bildung flüssigkristalliner Zustände, insbesondere der isotropen transparenten Gelphase G näher untersucht werden.
Weiterhin sollen auch charakteristische Unterschiede in der Homologenverteilung von nichtionischen Tensiden unterschiedlichen HLB-Wertes und damit unterschiedlicher durchschnittlicher Kettenlänge dargelegt werden.

In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur HPLC-Auftrennung technisch ethoxylierter nichtionischer Tenside beschrieben:
demzufolge kann als Säulenmaterial beispielsweise ein mit Alkylketten modifiziertes Silicagel verwendet werden; die Elution erfolgt mit sehr hydrophilen Methanol - Wasser - Gemischen (52).
Andere Autoren verwenden Kieselgelsäulen (53) für die Adsorptionshochdrucksäulenchromatographie, bei der die unterschiedlich polaren Eigenschaften der grenzflächenaktiven Verbindungen eine gute Grundlage für eine Auftrennung nach der Polarität und den hydrophilen - lipophilen Eigenschaften bilden.
Die Detektion der einzelnen Komponentenkann über RI- oder UV-Detektoren erfolgen .
Da die UV-Detektion insgesamt einfacher zu handhaben ist, andererseits die Prüfsubstanz aber chromophore Gruppen im Molekül enthalten muß, wurden zunächst UV-Spektren von Tensid-Probelösungen aufgenommen.

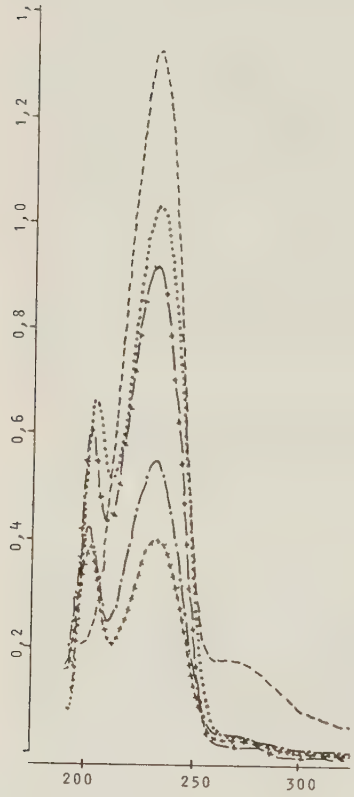
4.2. UV - SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG DER NICHTIONISCHEN TENSIDE UND TENSIDKOMBINATIONEN

Abb. 21 zufolge ist bei allen Tensiden und Tensidkombinationen, die einen OLEYLALKOHOL als hydrophoben Rest enthalten, ein deutliches Absorptionsmaximum im Bereich von 234 - 240 nm festzustellen, das offenbar auf den einfach ungesättigten Alkohol zurückzuführen sein dürfte; ein Vergleichsspektrum von REINEM OLEYLALKOHOL, in dem das Absorptionsmaximum bei derselben Wellenlänge auftritt, bestätigt diese Tatsache.
Die UV - Spektren der analogen gesättigten Fettalkohole - Cetylalkohol (Lorol C 16) und Stearylalkohol (Lorol C 18) - sowie des polyoxyethylierten Stearylalkohols Brij 76 zeigen dagegen in diesem Wellenlängenbereich keine Absorptionsmaxima.
Zu analogen Ergebnissen kam LOMMER (54) bei UV-spektroskopischen Untersuchungen verschiedener Polysorbat-Typen (TWEEN-Typen):
lediglich für POLYSORBAT 80 (TWEEN 80), das einen einfach ungesättigten Ölsäurerest im Molekül enthält, konnte eine Absorptionsbande im UV-Bereich nachgewiesen werden.

Bei den höher ethoxylierten Fettalkoholen ist daneben ein weiteres Maximum

bei etwa 202 - 205 nm zu beobachten, das möglicherweise auf die POE-Ketten der Tenside zurückzuführen sein dürfte.

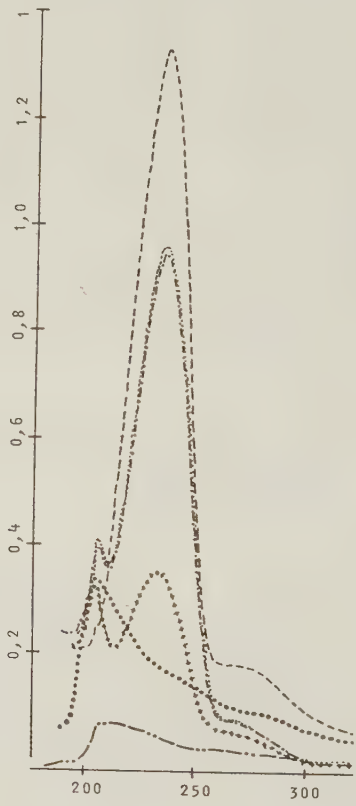
Bei dem niedrig-ethoxylierten Brij 92 (2 EO) sowie bei den reinen Fettalkoholen ist in diesem Teil des Spektrums keine Absorption zu bemerken.



Brij 98
Brij 98/92 = 9/1
Brij 96 (A-9610)
Brij 96/Oleylalkohol = 9/1
Oleylalkohol

Abb. 21

UV-Spektren von polyoxyethylierten Oleylalkoholen sowie reinem Oleylalkohol



Oleylalkohol
Brij 96 (ältere Charge)
Brij 96 (A-9610)
Brij 96 (A-1321)
Brij 76
Stearylalkohol

Abb. 23

UV-Spektren verschiedener Brij 96-Chargen

Eine Untersuchung der quantitativen Aspekte der UV-Spektren läßt einen deutlichen Anstieg der Extinktion in den Absorptionsmaxima bei ca. 235 nm mit zunehmender Lipophilie der Tenside bzw. Tensidmischungen erkennen : diese Tatsache zeigt deutlich den zunehmenden Anteil an Oleylalkohol bei gleichzeitiger Abnahme der POE-Kettenlänge in der Tensidmolekel an.

Tab.II : UV-spektroskopische Untersuchungen von Tensiden und Tensidgemischen

Probesubstanz	Maximum (nm)	Absorption	Untersuchungslösung 0,05%ig in
Brij 98 (Oleylalkohol x 20EO)	234	o,4	Wasser
Brij 98/92 = 9 / 1	233	o,55	Wasser
Brij 96 (Oleylalkohol x 10EO) Ch.Bez.A-9610	234	0,96	Methanol/H_2O=25/75
Brij 96/Oleylalkohol = 9 / 1	234	1,03	Methanol/H_2O=25/75
Brij 92 (Oleylalkohol x 2EO)	234	0,76	Methanol
Oleylalkohol	234	1,33	Methanol
Brij 76 (Stearylalkohol x 10EO)	-	-	Methanol/H_2O=25/75
Cetylalkohol	-	-	Methanol
Stearylalkohol	-	-	Methanol

Eine etwas abweichende Extinktion ist bei Brij 92 zu beobachten, das bei 234 nm einen Wert von lediglich o,76 ergibt, der damit noch unter dem Extinktionswert von Brij 96 (Ch.Bez.A-9610) liegt. Eventuell spielt hierbei ein nicht näher untersuchtes Assoziationsverhalten der Tensidmoleküle eine die Absorption beeinflussende Rolle.

Eine quantitative Auswertung der Maxima bei 202 - 205 nm, die damit unterhalb des üblichen ultravioletten Meßbereichs von 210 - 240 nm liegen (114), erscheint dagegen nicht sinnvoll, da bereits bei 200 nm die Absorption des Luftsauerstoffs beginnt.

4.2.1. UNTERSCHIEDE IM DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) / PARAFFIN / WASSER BEI VERWENDUNG VERSCHIEDENER TENSIDCHARGEN

Alle bisher an Systemen mit BRIJ 96 durchgeführten Untersuchungen und Präparationen waren mit einer einheitlichen Tensidcharge der Bezeichnung BRIJ 96 (CHARGENBEZEICHNUNG A - 9610) erfolgt.
Bei der Lieferung einer neuen Brij 96-Charge konnte im Verlauf der Untersuchungen festgestellt werden, daß sich nicht jede beliebige Charge in gleicher Weise für die Herstellung von Mikroemulsionsgelen bestimmter Zusammensetzung eignet:
so konnten beispielsweise mit BRIJ 96 (A - 1321) keine Mikroemulsionsgele der Modellrezepturen Brij 96 / Paraffin / Wasser = 30 / 5 / 65 und 31,5 / 3,5 / 65 angefertigt werden.
Aus diesem Grund wurden weitere Präparate für die Phasengebiete L_1 und G mit Brij 96 aus zwei verschiedenen Lieferungen hergestellt, um mögliche Auswirkungen auf die Lage von L_1 und G im Dreikomponentendiagramm mit Paraffin und Wasser darlegen zu können (Abb. 22).

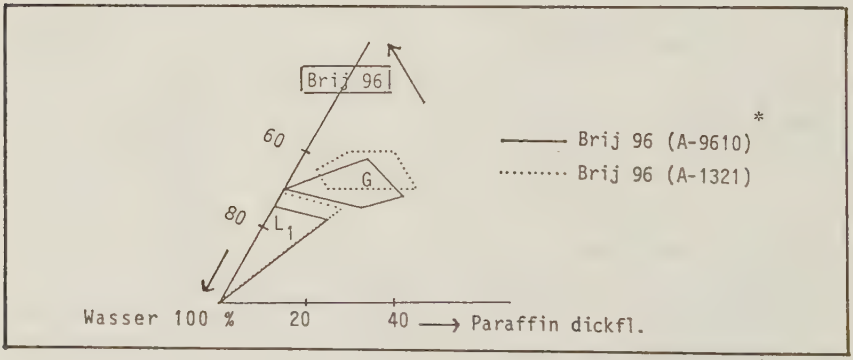


Abb. 22 Dreikomponenten-Diagramm Brij 96/Paraffin/Wasser, hergestellt mit unterschiedlichen Brij 96-Chargen: A-9610 und A-1321

* Die Phasengebiete L_1 und G (——— A-9610) sind identisch mit den entspr. Zonen in Abb. 13: Dreikomponentendiagramm Brij 96 / Paraffin / Wasser !

Folgende Unterschiede können der Abb. 22 entnommen werden:

- Phasengebiet L_1 :

  binäre Mischungen von Brij 96 (A-1321) / Wasser stellen sich bis zu einem Verhältnis von 30/70 als völlig klare, isotrope und idealviskose Lösungen dar, wohingegen die entsprechende Mischung aus Brij 96(A-9610) / Wasser ein etwas trübes, dickflüssiges und nichtidealviskoses Präparat ergibt, das im Polarisationsmikroskop eine beginnende leichte Anisotropie erkennen läßt.
  Die Solubilisierungskapazität für Paraffin ist für beide Tensidchargen annähernd identisch.

- Phasengebiet G :

  setzt man Brij 96 (A-1321) als Tensid ein, so ist für die Darstellung von Mikroemulsionsgelen ein sowohl höherer Tensid- wie auch Ölanteil vonnöten als bei Verwendung des Brij 96(A-9610).
  Die angesprochenen Modellrezepturen für Mikroemulsionsgele sind im Falle der Verwendung von Brij 96(A-1321) dem Mischgebiet L_1 / G zuzuordnen und stellen transparente, isotrope, dickflüssige und inhomogene Präparate dar , in denen "Gelbrocken" enthalten sind.

Die Gründe für diese unterschiedlichen Resultate sollen im weiteren Verlauf der Arbeit mit Hilfe unterschiedlichster Untersuchungsmethoden (UV, HPLC, DTA, Oberflächenspannung etc.) abgeklärt werden, weshalb die beiden unterschiedlichen Chargenbezeichnungen für Brij 96 noch häufig auftauchen werden.

4.2.2. PRÜFUNG POLYOXYETHYLIERTER OLEYLALKOHOLE AUF PEROXIDE

Ein eventueller Einfluß des Alters der beiden Brij 96-Chargen und daher möglicherweise enthaltener Peroxide wurde diskutiert.
Es konnten jedoch in keiner der verwendeteten Chargen Peroxide nachgewiesen werden. Dieser Befund ist verständlich, da laut Mitteilung des Herstellers den Tensiden der Brij-Reihe, die den ungesättigten Oleylalkohol als lipophilen Rest enthalten, jeweils 0,02% BUTYLHYDROXYANISOL als Antioxidans zugefügt wird (59).

4.3. UV - SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG VERSCHIEDENER BRIJ 96 - CHARGEN

Während die Extinktionswerte des 1. Maximums bei 204 nm für quantitative Aussagen wegen der genannten Gründe nicht herangezogen werden sollen, ist bei dem durch den lipophilen Oleylrest bedingten 2.Maximum bei ca. 235 nm ein deutlicher Unterschied zwischen den unterschiedlichen Brij 96-Chargen festzustellen (s. Abb. 23 , Tab. III):
der Extinktionswert der Charge A-1321 beträgt nur etwa 30% des Wertes der beiden anderen Chargen und deutet damit auf einen geringeren Anteil an chromophoren Oleylalkoholresten im Polymerhomologengemisch hin. Das könnte also bedeuten, daß neben einem niedrigeren Anteil stärker lipophiler kurzkettiger Komponenten ein größerer Anteil längerkettiger und deshalb hydrophilerer Ethoxylierungsprodukte vorliegt. Dieses Postulat soll mit Hilfe einer HPLC-Auftrennung bestätigt werden.

Auch das Vorhandensein gesättigter Fettalkohole bzw. deren Ethoxylierungsprodukte könnte möglicherweise für die niedrigeren Extinktionswerte von Charge A-1321 bei 233 nm verantwortlich sein. Ob dies tatsächlich der Fall ist, kann mit Hilfe der Differentialthermoanalyse (DTA) eindeutig geklärt werden.

Tab. III UV - spektroskopische Untersuchung verschiedener Brij 96-Chargen

Brij 96-Chargenbezeichnung	Maximum (nm)	Absorption
I) ältere Charge ohne Bezeichnung	234	0,95
II) Charge A-9610 (Lieferung vom 15.5.84)	234	0,96
III) Charge A-1321 (Lieferung vom 1.3.84)	233	0,35

4.4. DIFFERENTIALTHERMOANALYTISCHE UNTERSUCHUNG VON BRIJ 96 (A - 1321): PRÜFUNG AUF GESÄTTIGTE POE-DERIVATE

Die DTA-Abkühlkurven belegen eindeutig, daß unterschiedliche Ergebnisse der UV-spektroskopischen Untersuchungen an Brij 96-Tensiden unterschiedlicher Chargen nicht auf dem Vorhandensein gesättigter Verbindungen beruhen:

Brij 96 (A-1321) zeigt der Abb. 23a) zufolge einen nahezu identischen Kurvenverlauf wie Brij 96 (A-9610) (vgl. Abb. 77 auf S.158) mit einer Erstarrungstemperatur von 14,4°C.
Ein gesättigtes Analogon, der POE-10-Stearylether in Form von Brij 76 erstarrt dagegen bereits bei 34,4°C (vgl.Abb. 78 auf S.158).
Zur Kontrolle wurde eine Mischung von gesättigten und ungesättigten polyoxyethylierten Fettalkoholen differentialthermoanalytisch vermessen: es ist in Abb. 23a) deutlich zu erkennen, daß ein Zusatz von beispielsweise 30 Teilen POE-10-Stearylether (Brij 76) zu 70 Teilen POE-10-Oleylether (Brij 96, A-9610) einen Anstieg der Erstarrungstemperatur auf 25,3°C bewirkt.

Würden also in Brij 96 (A-1321) ebenfalls gesättigte langkettige polyoxyethylierte Fettalkohole in größerer Menge enthalten sein, so müßte man mit Auskristallisationstemperaturen von deutlich über 20°C rechnen. Da dies aber nicht der Fall ist, kann mit Hilfe der DTA-Kurven eindeutig belegt werden, daß unterschiedliche Meßergebnisse für unterschiedliche Brij 96-Chargen auf Unterschiede in der Polymerhomologenzusammensetzung zurückzuführen sind.

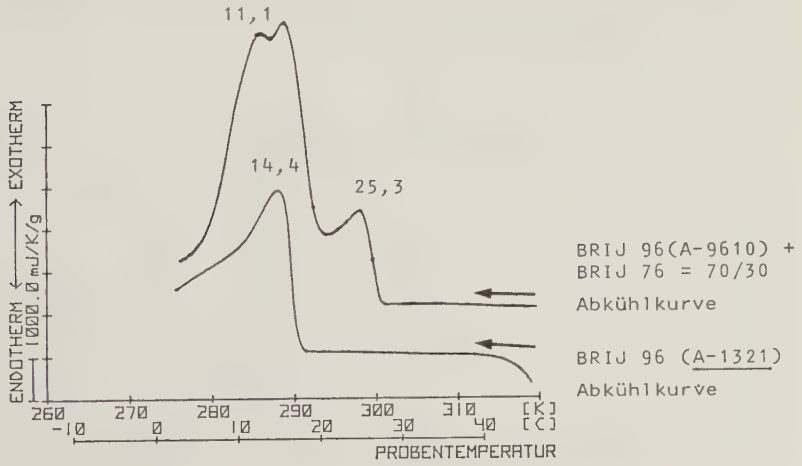


Abb. 23a) Abkühlkurven von BRIJ 96 der Charge A-1321 sowie von einem Gemisch aus BRIJ 96 (Charge A-9610) + BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) im Verhältnis 70 / 30

4.5. HPLC - UNTERSUCHUNGEN VON LÖSUNGEN NICHTIONISCHER POLYOXYETHYLIERTER TENSIDE

Zur Untersuchung der Tensidgemische kam eine SiO_2 - Säule (Lichrosorb Si 60, 5 µm, 250 x 2,5 mm) zum Einsatz. Als günstigstes Fließmittelgemisch konnte in Reihenversuchen ISOOCTAN / ISOPROPANOL = 80 / 20 ermittelt werden.

Aufgrund der Verwendung dieses ziemlich apolaren Eluens war zunächst eine Elution der weniger polaren, lipophileren Substanzen zu erwarten, während stärker hydrophile Tensidbestandteile die Säule erst nach längeren Retentionszeiten verlassen.

Die Detektion erfolgte im UV bei 24o nm; diese Wellenlänge wurde gewählt, da bei der für die HPLC-Untersuchungen gewählten Konzentration der Lösungen von 1% im UV-Spektrum eine Wellenlängenverschiebung des Maximums um etwa 5 nm zu längeren Wellenlängen hin beobachtet worden war.

4.5.1. OLEYLALKOHOL

Das Chromatogramm des lipophilen Fettalkohols zeigt einen scharfen Substanzpeak nach ca. 1,5 min. (Abb. 24).

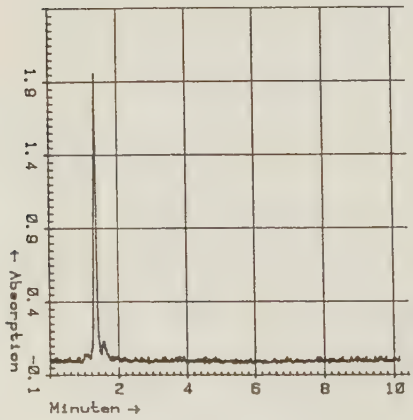


Abb. 24
HPLC-Chromatogramm von Oleylalkohol

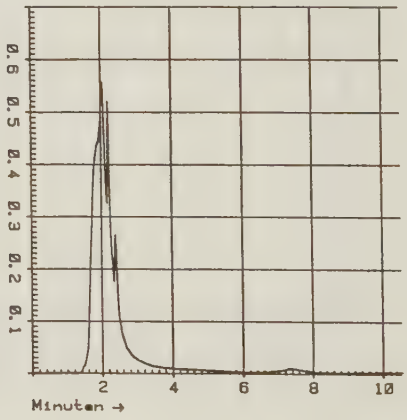


Abb. 25
HPLC-Chromatogramm von Brij 92

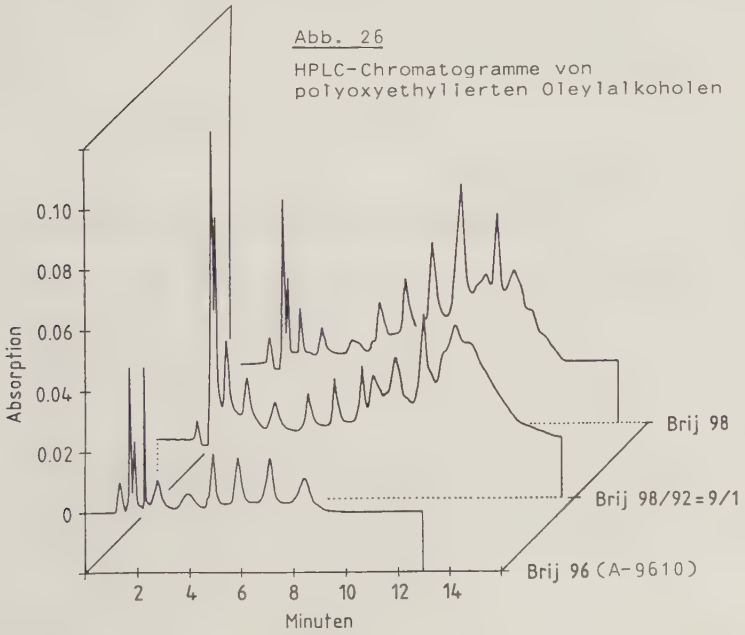
4.5.2. BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) (Abb. 25)

Das Chromatogramm von Brij 92 verdeutlicht die Tatsache, daß lipophile, kurzkettige POE-Fraktionen zu Beginn eluiert werden und dabei hohe Extinktionswerte ergeben. Die Elution der insgesamt niedrigethoxylierten Produkte ist bereits nach ca. 3 min. beendet; hydrophilere Bestandteile treten dagegen nur in sehr geringem Umfang auf und sind unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht vollständig auftrennbar.
Freier Oleylalkohol konnte nicht nachgewiesen werden.

4.5.3. BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER)

Man erkennt in Abb. 26 bereits nach etwa 1,5 min. das Auftreten erster Peaks, die die lipophileren Anteile im Polymerhomologengemisch anzeigen, während später erscheinende Peaks bis zum Ende des Chromatogramms nach etwa 14 min. die Elution der stärker hydrophilen Bestandteile signalisieren. Im Verhältnis lipophile zu hydrophile Tensidanteile, also niedrig- zu hochethoxylierter Oleylalkohole, scheint das Übergewicht deutlich bei den stärker polaren, höher ethoxylierten Produkten zu liegen.

Abb. 26
HPLC-Chromatogramme von polyoxyethylierten Oleylalkoholen



Die Konzentration an lipophilen Anteilen kann nach der Höhe der Extinktionswerte der anfangs auftretenden Peaks beurteilt werden:
da die UV-Detektion der Substanzen über die Doppelbindung des Oleylalkohols erfolgt, ist die Größe der Extinktion offensichtlich ein direktes Maß für die Konzentration an Oleylalkohol-Derivaten. Da aber die lipophilen Anteile des Tensidgemisches bei den angegebenen Versuchsbedingungen im Verlauf der Elution am Anfang erscheinen und diese Substanzen gleichzeitig einen hohen prozentualen Anteil an Oleylalkohol, bezogen auf ihre relative Molmassen, enthalten, zeigen stärker lipophile Komponenten im Tensidgemisch somit eine höhere Extinktion als später erscheinende stärker hydrophile Anteile, auch wenn sie in geringerer Konzentration vorliegen.
Wenn also im Chromatogramm von Brij 98 die höchsten Peakspitzen von hydrophilen und lipophilen Anteilen eine etwa gleichgroße Extinktion ergeben, dann muß ein sehr viel größerer Anteil an hydrophilen Substanzen enthalten sein.

4.5.4. BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) / BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) = 9 / 1

Bei diesem Gemisch liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei Brij 98 mit dem Unterschied, daß durch Zugabe von Brij 92 ein höherer Anteil an kurzkettigen POE-Oleylalkoholen zu erwarten ist.
Dies äußert sich auch in den Extinktionswerten der zu Beginn der Elution auftretenden Peaks (Abb. 26).

4.5.5. BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER)

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei Brij 96(s. Abb. 26: Untersuchung der Brij 96-Charge A-9610):
auch hier treten die stärker lipophilen Bestandteile in der Zeit nach etwa 1,5 bis 3 min. auf. Im Unterschied zu den hochethoxylierten Substanzen ist die Elution der stärker hydrophilen Anteile aber bereits nach etwa 9 min. beendet. Die quantitative Beurteilung ergibt somit ein ausgewogeneres Verhältnis von lipophilen zu hydrophilen Anteilen als dies etwa bei Brij 98 (20 EO) der Fall ist; während die Extinktionswerte der lipophilen Fraktion annähernd gleich groß sind wie bei Brij 98, liegen sehr langkettige POE-Derivate, gekennzeichnet durch sehr lange Retentionszeiten, offenbar nicht vor.

Gerade diese Polymerhomologenzusammensetzung scheint für die besondere Eignung des technisch ethoxylierten Brij 96 für die Herstellung transparenter isotroper Mikroemulsionsgele - auch ohne die Verwendung weiterer Cotenside - von Bedeutung zu sein.
Auf das unterschiedliche Gelbildungsvermögen unterschiedlicher Tensidchargen wurde bereits hingewiesen.
Vergleichen wir also verschiedene Chargen von Brij 96 (Fa. Atlas Chemie) (Abb. 27 und Tab. IV).

Bei den Chargen I (Ch.Bez. "unbekannt", ältere Charge) und II (Ch.Bez. A-9610) fällt auf, daß bei Auftreten von längeren bzw. weniger langen Retentionszeiten für die hydrophilen Fraktionen entsprechend hohe bzw. weniger hohe Extinktionswerte für die lipophilen Fraktionen vorzufinden sind. Im Gegensatz dazu zeigt Beispiel III (Brij 96 der Ch.Bez.A-1321)ähnlich lange Retentionszeiten wie Beispiel I und damit einen ähnlichen Anteil an langkettigen Polymerhomologen im Tensidgemisch. Dagegen ist die Konzentration an lipophilen Substanzen in A-1321 deutlich geringer als in der vergleichbaren Charge I, was anhand der erheblich niedrigeren Extinktionswerte zu Beginn der Elution verdeutlicht wird. Insgesamt liegt in den beiden technischen Brij 96-Substanzen somit ein unterschiedliches Verhältnis von lipophilen und hydrophilen Fraktionen vor.

Tab. IV: HPLC-Untersuchung verschiedener Brij 96 - Chargen

Brij 96 (Oleylalkohol x 10 EO)	Beginn der Elution von lipophilen Polymerhomologen	maximale Absorption im Bereich der lipophilen Polymerhomologen	Ende der Elution hydrophiler Polymerhomologer
I) ältere Charge (ohne Bezeichnung)	nach 1,2 min.	0,048	9,5 min.
II) Charge A-9610	nach 1,25 min.	0,082	11,5 min.
III)Charge A-1321	nach 1,4 min.	0,03	11,1 min.

Möglicherweise kann dieser Befund zusammen mit den Ergebnissen anderer Meßverfahren eine Erklärung dafür liefern, daß Emulgatoren unterschiedlicher Provenienz auch unterschiedliche Eigenschaften bezüglich der Herstellung von Mikroemulsionsgelen zeigen.

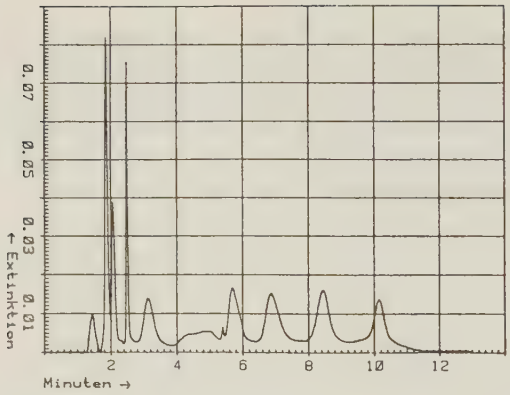
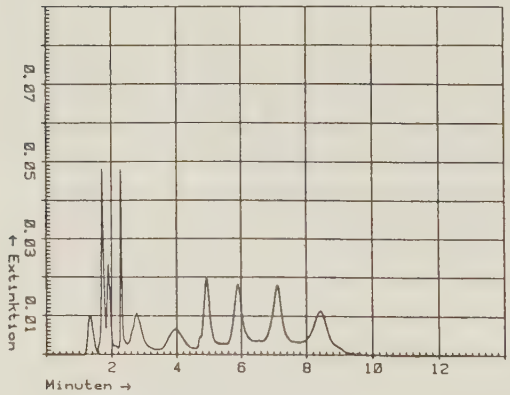


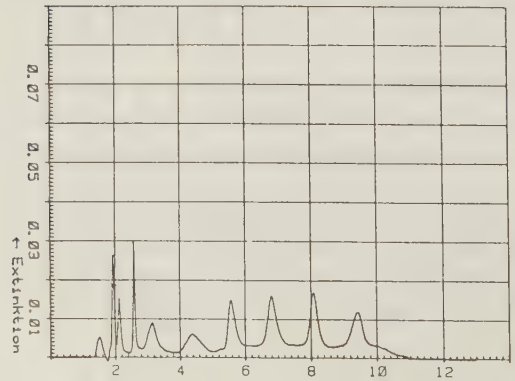
Abb. 27

HPLC-Untersuchung verschiedener Brij 96-Chargen

(I)
Brij 96 (ältere Charge, ohne Bezeichnung)



(II)
Brij 96 (Charge A-9610)



(III)
Brij 96 (Charge A-1321)

4.6. DIFFERENTIALTHERMOANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN VON NICHTIONISCHEN TENSIDEN UND TENSIDGEMISCHEN

Mit Hilfe der Differentialthermoanalyse können Auskünfte über das Schmelz- und Rekristallisationsverhalten der Tenside gewonnen werden. Daneben sind möglicherweise auch Aussagen über die Polymerhomologenzusammensetzung erhältlich.

Im weiteren Verlauf der Arbeit sollen die Meßdaten, die für die reinen Tensidkomponenten erhalten werden, mit den Ergebnissen der DTA-Untersuchungen an flüssigkristallinen Zuständen verglichen werden.

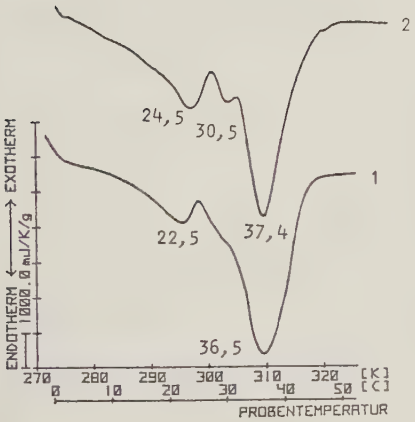


Abb. 28

DTA-Kurven von Brij 98 (1) und Brij 98/92 = 9/1 (2)

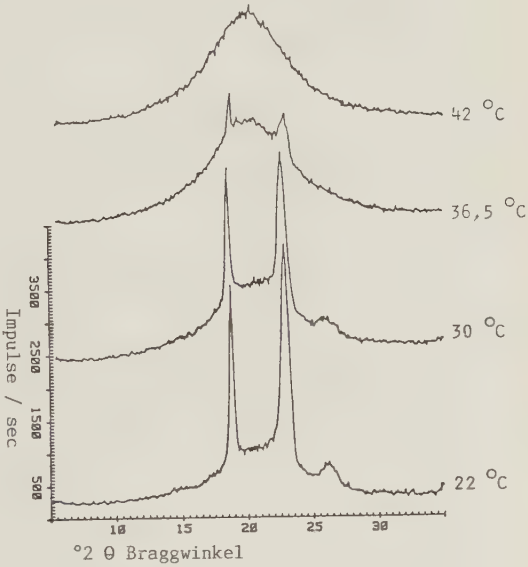


Abb. 29

Röntgendiffraktogramme von Brij 98 bei unterschiedlichen Temperaturen

Die DTA-Kurve von BRIJ 98 (POE-20-Oleylether) läßt zwei endotherme Peaks erkennen: der erste kleinere Peak liegt bei 22,5°C, das zweite, vielfach stärker ausgeprägte Signal mit dem endothermen Minimum bei 36,5°C (Abb.28).

Verfolgt man einen Schmelzvorgang im Heiztischpolarisationsmikroskop, so erkennt man, daß bei ca. 22°C ein geringer Teil des ursprünglich homogenen anisotrop-kristallinen Musters in eine andersgestaltete, ebenfalls anisotrop-kristalline Formation übergeht. Mit zunehmender Temperatur herrscht dieses Muster immer mehr vor, ehe oberhalb von 35°C der endgültige Schmelzvorgang einsetzt, aus dem ein völlig isotropes Produkt hervorgeht.
Den Röntgenweitwinkeldiffraktogrammen (Abb. 29), aufgenommen bei unterschiedlichen Temperaturen, ist zu entnehmen, daß bis zum eigentlichen Schmelzpunkt von 36,5°C ein zumindest teilkristallines Produkt vorliegt; ein Übergang des bei Raumtemperatur kristallinen Tensids in eine mögliche thermotrope flüssigkristalline Struktur wird nicht beobachtet, so daß der erste, kleinere endotherme Peak auf den Schmelzvorgang niedrigethoxylierter Polymerhomologer in Brij 98 zurückzuführen sein dürfte.

Fast analoge Verhältnisse zeigt das Tensidgemisch BRIJ 98 / BRIJ 92 = 9 / 1; hier tritt bei ca. 30°C noch ein weiteres schwach ausgeprägtes endothermes Signal in Erscheinung, das ebenfalls auf niedrigschmelzenden Polymerhomologen im komplexen Gemisch technisch ethoxylierter Fettalkohole beruhen dürfte.

BRIJ 96 (Oleylalkohol x 10 EO) - das Tensid, das im Verlauf der Untersuchungen zusammen mit Cotensiden oder auch bei alleiniger Verwendung die besten Eigenschaften bei der Bildung von Mikroemulsionsgelen zeigte - wurde nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, daß verschiedene Modellrezepturen für Mikroemulsionsgele bei Verwendung ganz bestimmter Brij 96-Chargen nicht fest und/oder nicht transparent wurden, besonders genau untersucht. Bereits die UV-Spektren sowie die HPLC-Resultate machten einige Unterschiede im Polymerhomologengemisch von diversen Brij 96-Chargen deutlich.
Die Abb. 30 macht die Unterschiede, die nunmehr eigentlich zu erwarten waren, klar:

alle drei DTA-Kurven von Brij 96-Produkten weisen Unterschiede auf.

Kurve I ist durch zwei endotherme Peaks bei 19,9 und 27,2 °C charakterisiert.

Das Muster II dagegen läßt zwei endotherme Auslenkungen im Bereich von 27,5 bis 29,6 °C erkennen, die sehr nahe beieinander liegen; das letztere Signal zeigt den Übergang in die isotrope Schmelze an.
Substanz III läßt eine Unterscheidung von endothermen Auslenkungen im Bereich von 27 bis 30°C nicht mehr zu - analog der Kurve I ist nur eine endotherme Schulter zu beobachten - , weist dagegen bei ca. 42 °C eine weitere breite endotherme Auslenkung auf.

Offenbar liegt im Polymerhomologengemisch von BRIJ 96 (A - 1321 , Kurve III) ein höherschmelzender Anteil vor, der wohl auch für die etwas unterschiedlichen Gelbildungseigenschaften dieser Tensidsubstanz - verglichen mit den beiden anderen genannten Chargen - verantwortlich zu machen sein dürfte. Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit den Resultaten früherer Untersuchungen (s. Kap. 4.3 und Kap. 4.5.5).
Auch bei den POE-10-Oleylethern wurden beim Aufheizen keine thermotropen Flüssigkristalle gefunden. Dagegen spricht auch der Röntgenbefund - dargestellt an den Diffraktogrammen von Brij 96 (A-1321) : demnach liegt bei 23°C eine noch teilkristalline Substanz vor (Abb. 31).

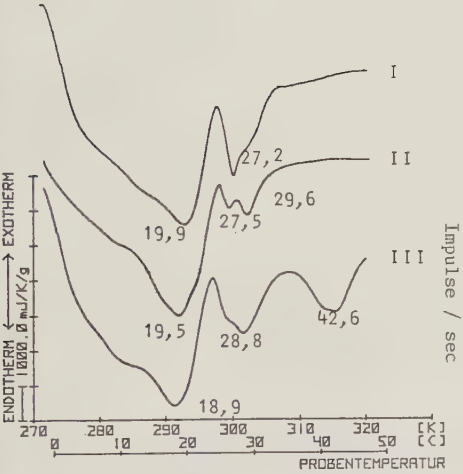


Abb. 30

DTA-Kurven verschiedener Brij 96-Chargen

I : ältere Charge (ohne Bezeichnung)
II : Charge A-9610
III : Charge A-1321

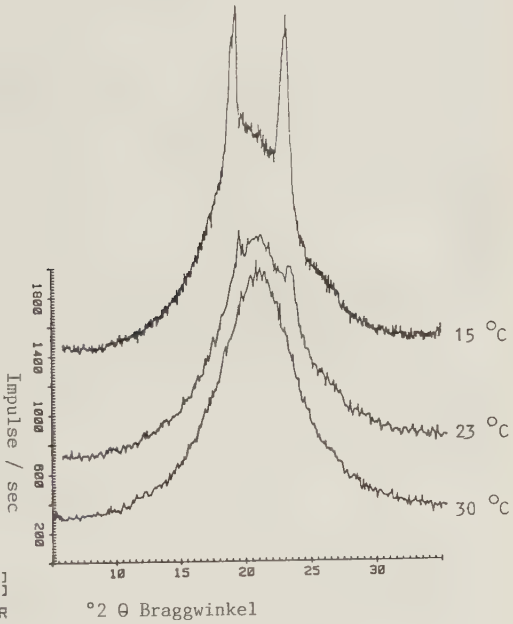


Abb. 31

Röntgendiffraktogramme von Brij 96 (A-1321) bei unterschiedlichen Temperaturen

Das Tensidgemisch BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 zeigt in der DTA-Untersuchung wiederum zwei endotherme Signale. Der Anteil an reinem Oleylalkohol führt zu einer deutlichen Depression der Schmelzpunkte , verglichen mit reinen Brij 96-Tensiden (Abb. 32).

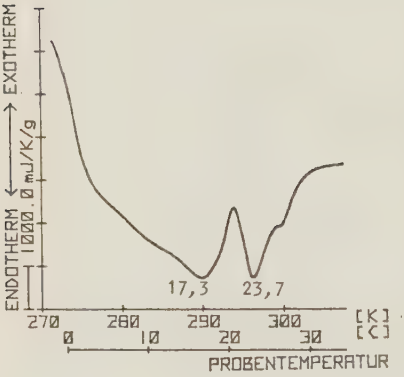


Abb. 32

DTA-Kurve von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1

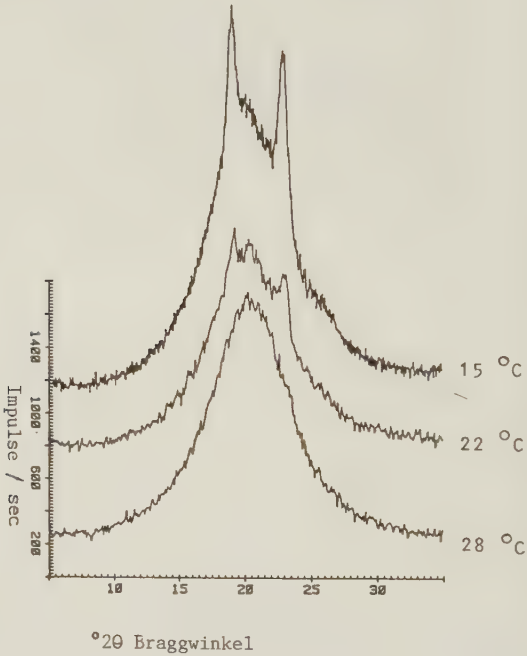


Abb. 33

Röntgendiffraktogramme von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 bei unterschiedlichen Temperaturen

Betrachtet man die Ergebnisse der DTA-Untersuchungen der reinen Tenside bzw. Tensidgemische im Zusammenhang, so läßt sich folgendes feststellen:

- mit abnehmendem Ethoxylierungsgrad des Oleylalkohols von 20 EO (Brij 98) auf 10 EO (Brij 96) nimmt die Peakfläche der ersten endothermen Auslenkung bei ca. 20°C und damit die Schmelzenthalpie deutlich zu (s.Tab. V);

- umgekehrt weisen höherethoxylierte Oleylalkohole wie BRIJ 98 einen im Vergleich zum schwächer hydrophilen BRIJ 96 wesentlich größeren zweiten Peak bei ca. 36°C auf. Bei den niedriger ethoxylierten Tensiden ist das zweite endotherme Signal schon bei etwa 30°C zu beobachten.

- die Tensidmischungen BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9/1 verhalten sich entsprechend;

- eine deutliche Abweichung von diesem Muster ist bei einer bestimmten Brij 96-Charge A - 1321 (III) festzustellen:
  hier tritt neben den beschriebenen Auslenkungen bei ca. 20 und 30°C ein weiterer endothermer Peak bei 42,6°C in Erscheinung.

Diese Ergebnisse sind mit der komplexen Zusammensetzung technisch ethoxylierter Tenside zu erklären:

- das relativ hochethoxylierte BRIJ 98(20 EO) enthält lt. HPLC (s. Kap.4.5.3) einen nur geringen Anteil kurzkettiger, aber einen sehr großen Anteil langkettiger Ethoxylierungsprodukte; dies bedingt ein schwaches endothermes Signal für die niedrigschmelzenden, ein ausgeprägtes dagegen für die mengenmäßig bei weitem überwiegenden höherschmelzenden Polymerhomologen.

  BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 verhält sich analog.

- das niedriger ethoxylierte BRIJ 96 (10EO) schmilzt dagegen zum größten Teil bereits bei ca. 20°C, während die nunmehr in geringerem Maße vorhandenen längerkettigen Ethoxylierungsprodukte schwächer ausgeprägte endotherme Peaks mit geringeren Schmelzenthalpien bei höheren Temperaturen ergeben.

  ebenso verhält sich BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1.

Tab. V DTA-Untersuchungen verschiedener Tenside und Tensidgemische

Tensidkomponente		Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
BRIJ 98	1.Peak	4,62	22,5
	2.Peak	64,3	36,5
BRIJ 98 / 92 = 9 / 1	1.Peak	6,13	24,5
	2.Peak	2,1	30,5
	3.Peak	30,3	37,4
BRIJ 96 I) Ch.Bez. --	1.Peak	24,9	19,9
	2.Peak	2,9	27,2
II)Ch.Bez. A-9610	1.Peak	32,9	19,5
	2.Peak	1,0	27,5 + 29,6
III)Ch.Bez. A-1321	1.Peak	23,4	18,9
	2.Peak	5,3	28,8
	3.Peak	4,8	42,6
BRIJ 96 / OLEYLAKOHOL = 9 / 1	1.Peak	18,6	17,3
	2.Peak	11,1	23,7

5. DIFFERENTIALTHERMOANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN VON TENSID - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEMEN

Mit Hilfe der Differentialthermoanalyse sollen Auskünfte über das Schmelzverhalten von Proben aus den Einphasengebieten gewonnen werden. Gerade für die Lagerstabilität bei höheren Temperaturen ist die Kenntnis thermischer Einflüsse wichtig.

Weiterhin waren neue Auskünfte über die Bindungskräfte in flüssigkristallinen Zuständen, insbesondere der transparenten isotropen Gelphase G, der Mikroemulsionsgele, zu erwarten.

Die DTA ist besonders für die Bestimmung solcher thermodynamischer Vorgänge geeignet, die nur mit einer geringen Wärmetönung verbunden sind - dies ist gerade bei lyotropen Flüssigkristallen der Fall. Die quantitative Auswertung der DTA-Kurven bzw. der Energiebeträge, die für Phasenumwandlungen nötig sind, gestattet direkte Aussagen über die Art der Bindungskräfte in den

untersuchten Systemen.
Alle zunächst vermessenen Präparate liegen auf der Suchgeraden 1) von Wasser 100% nach Tensid/Paraffin = 90/10, die in den Dreikomponentendiagrammen die flüssigkristallinen Gebiete durchläuft (s. Abb. 13,14,17,19).

5.1. TENSID / PARAFFIN / WASSER = 18 / 2 / 80

Alle Präparate aus dem Bereich der isotropen wäßrigen Phase L_1 (Brij 98, Brij 98/92 =9/1 und Brij 96) zeigen ebenso wie das System mit Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 (Phasengebiet "5") keine endothermen Signale.

5.2. TENSID / PARAFFIN / WASSER = 31,5 / 3,5 / 65

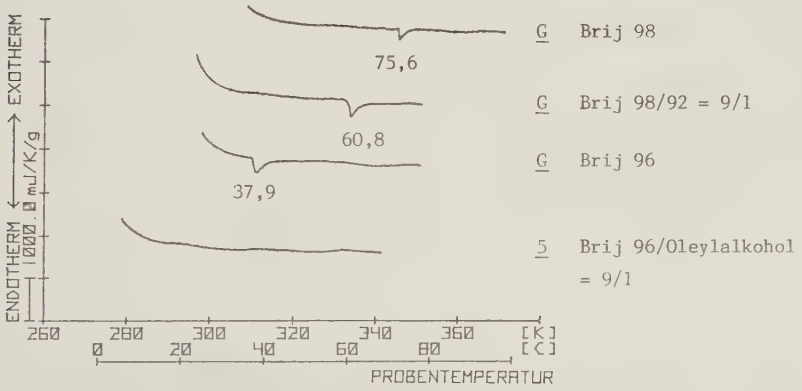


Abb. 34 DTA-Untersuchung von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen der Zusammensetzung 31,5/3,5/65

Das besonders interessierende Gebiet der transparenten isotropen Gelphase G, der Mikroemulsionsgele, zeigt bei Verwendung von Brij 98, Brij 98/92 = 9/1 und Brij 96 scharfe endotherme Peaks, die eine deutliche Abhängigkeit der Schmelztemperatur vom HLB-Wert des jeweils verwendeten Tensids und damit von der POE-Kettenlänge erkennen lassen.

Lediglich die Probe mit Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 , die in dieser Zusammensetzung den sog. wäßrigen Dispersionen ("5" in Abb. 19) zugerechnet werden muß und damit kein Mikroemulsionsgel darstellt, ließ eine endotherme Auslenkung als Zeichen eines Schmelzvorgangs nicht erkennen.

Die Energien, die zur Überführung des flüssigkristallinen Gelzustandes in die isotrope Schmelze nötig sind - bezeichnet als "Schmelzwärme" oder "Schmelzenthalpie" - sind im Falle der Mikroemulsionsgele sehr gering(Tab.VI): den DTA-Messungen zufolge konnten Schmelzenthalpien im Bereich von 0,3 bis 0,8 J/g festgestellt werden.

Tab. VI DTA-Untersuchungen an Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen (31,5/3,5/65)

Tensid-komponente	Phasen-gebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
Brij 98	G	0,35	75,6
Brij 98/92 = 9/1	G	0,8	60,8
Brij 96	G	0,58	38,5
Brij 96/Oleylalkohol = 9/1	5	-	-

Vergleicht man diese Werte mit den Schmelzenthalpien der Tenside, so ist doch ein ganz ansehnlicher Größenunterschied festzustellen:
für festes, kristallines Brij 98 beispielsweise wurde eine Schmelzenthalpie von zusammengerechnet ca. 69 J/g gemessen, während für das immerhin zu 31,5% aus diesem Brij 98 bestehende Mikroemulsionsgel gerade 0,3 J/g verbraucht wurden, um den flüssigkristallinen Gelzustand in eine isotrope Schmelze überzuführen.
Die Tatsache, daß unabhängig von der verwendeten Tensidkomponente sehr ähnliche niedrige Schmelzenthalpiewerte von ca. 0,3 bis 0,8 J/g gemessen wurden, läßt den Schluß zu, daß die SCHMELZENTHALPIE - bei gleicher Rezeptur - mehr oder

weniger unabhängig vom verwendeten Tensid sein dürfte und daß lediglich die SCHMELZTEMPERATUREN direkt von der POE-Kettenlänge der Tenside abhängig sind.

5.3. TENSID / PARAFFIN / WASSER = 49,5 / 5,5 / 45

Proben dieser Zusammensetzung stammen mit Ausnahme des Präparats mit dem Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 - Mischtensid aus dem Phasengebiet M der Hexagonalphase (s. Abb. 13,14,17,19).

Verglichen mit den Werten der Phase G - Präparate (Mikroemulsionsgele) ergeben sich für die Hexagonalphase M deutlich höhere Schmelztemperaturen: sie liegen um ca.20 - 30°C über den Schmelztemperaturen der Phase G.

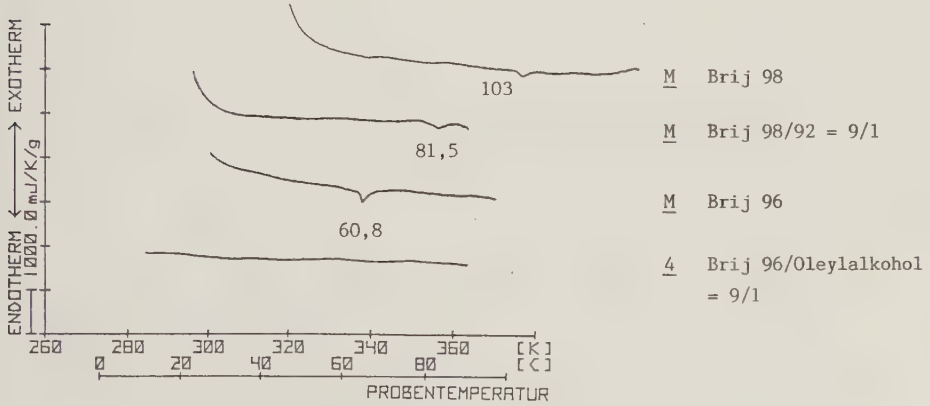


Abb. 35 DTA-Untersuchung von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen der Zusammensetzung 49,5/5,5/45

Ganz erstaunlich ist allerdings der Befund, daß die Schmelzenthalpien auch dieser Präparate mit Werten um 0,4 J/g genau in demselben Bereich liegen wie die der isotropen Gelphase G.
Diese Übereinstimmung sollte ein Hinweis auf eine strukturelle Verwandtschaft

von isotroper Gelphase G und Hexagonalphase M sein:
trotz unterschiedlicher , im Falle der Mikroemulsionsgele noch nicht vollständig aufgeklärter Primärassoziate resultiert eine mehr oder weniger identische Schmelzenthalpie, die zur Überführung des flüssigkristallinen Zustands in eine isotrope Schmelze aufzuwenden ist (s. Tab. VII).

Tab. VII DTA-Untersuchungen an Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen (49,5/5,5/45)

Tensid-komponente	Phasen-gebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
Brij 98	M	0,42	103,0
Brij 98/92 = 9/1	M	0,46	81,5
Brij 96	M	0,4	65,5
Brij 96/Oleylalkohol = 9/1	4	-	-

5.4. BINÄRE BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) - WASSER - SYSTEME (Abb.36)

Ein völlig analoges Verhalten zeigen binäre Brij 98/Wasser - Mischungen mit Tensidanteilen von ca. 30 bis 60%:
aus Tab. VIII ist zu entnehmen, daß sowohl die Präparate aus dem Phasengebiet G als auch aus der Zone M Schmelzenthalpien von ca. 0,4 bis 0,8 J/g ergaben.
Ob allerdings die paraffinfreien Gele strukturell identisch mit den ölhaltigen Systemen sind, muß noch genauer untersucht werden.

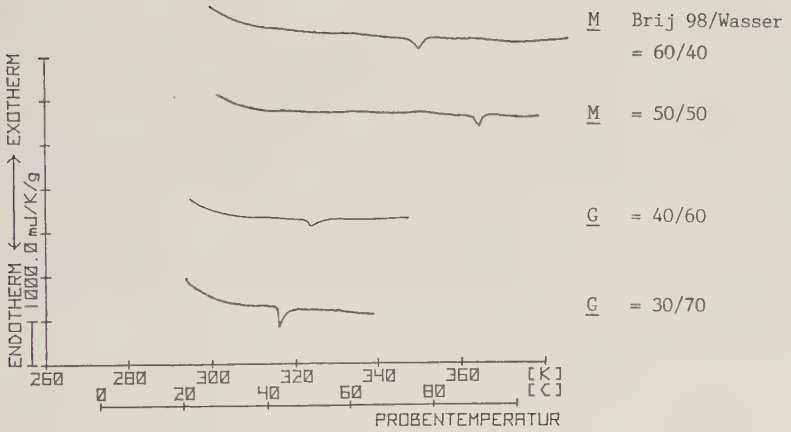


Abb. 36 DTA-Untersuchung von Brij 98/Wasser-Systemen

Tab. VIII: DTA-Untersuchungen an BRIJ 98 / Wasser - Systemen

	Phasen-gebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztem-peratur in °C
Brij 98 / Wasser = 60 / 40	M	0,46	76,3
Brij 98 / Wasser = 50 / 50	M	0,42	91,2
Brij 98 / Wasser = 40 / 60	G	0,40	51,0
Brij 98 / Wasser = 30 / 70	G	0.78	42,1

5.5. TENSID / PARAFFIN / WASSER = 72 / 8 / 20

Das System mit Brij 98 stammt aus dem Grenzbereich der hexagonalen Phase M zum Mischgebiet M / L_2 ,wobei die Phase L_2 bei Raumtemperatur ein kristallines Produkt darstellt. Die DTA-Kurve für BRIJ 98 / Paraffin / Wasser = 72 / 8 / 20 zeigt daher ähnlich wie das reine Tensid (endotherme Peaks bei 22,5 und 36,5°C) (s. Kap. 4.6.) zwei ausgeprägte endotherme Auslenkungen bei 16,3 und 27,2°C; die Schmelzenthalpie von insgesamt 39,4 J/g deutet auf die zunächst stattfindende Umwandlung kristalliner Bestandteile in eine flüssigkristalline und nachfolgend isotrope Schmelze hin, liegt aber sehr viel tiefer als die Werte von reinem Brij 98 (ca. 69 J/g insgesamt).

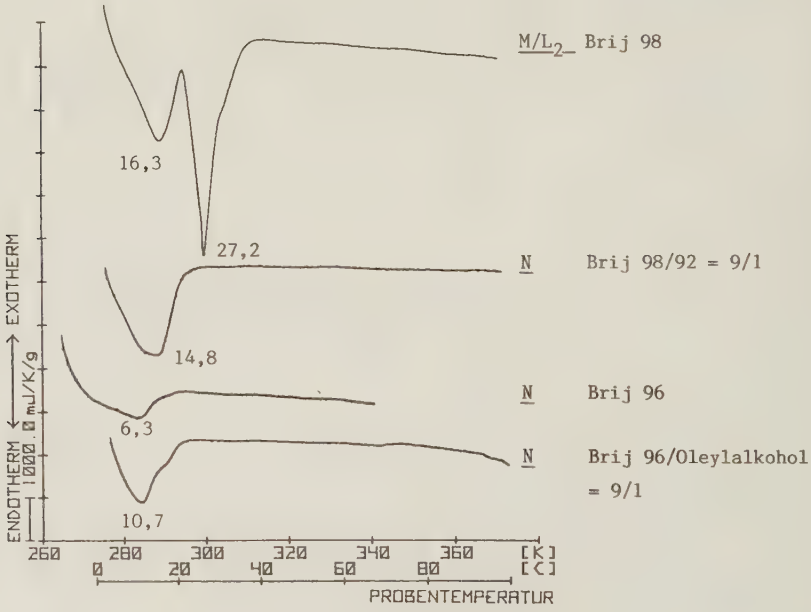


Abb. 37 DTA-Untersuchung von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen der Zusammensetzung 72/8/20

Die Präparate mit den Tensidkomponenten BRIJ 98 / 92 = 9 / 1, BRIJ 96 und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 liegen in der Zusammensetzung 72 / 8 / 20 dagegen sämtlich im Bereich der Lamellarphase N. Die endothermen Peaks im Tem-

peraturbereich von 6,3 bis 14,8°C dürften den Übergang der bei niedrigen Temperaturen existierenden metastabilen α-crystalline gel phase (36) in den flüssigkristallinen lamellaren Zustand angeben(vgl. Kap. 3.2.3 , Abb. 18). Weitere endotherme Signale, die ein Zusammenbrechen der lamellaren Struktur nach der 1.Ordnung anzeigen könnten, wurden allerdings nicht mehr beobachtet; es wird somit eine kontinuierliche Deformation der Lamellarphase nach der 2.Ordnung vorliegen.

Tab. IX DTA-Untersuchungen an Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen (72/8/20)

Tensid-komponente	Phasen-gebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
Brij 98	M/L_2	1. Peak 11,2 2. Peak 24,7 Gesamtfläche 39,4	16,3 27,2
Brij 98/92 = 9/1	N	7,1	14,8
Brij 96	N	5,0	6,3
Brij 96/Oleylalkohol = 9/1	N	6,4	10,7

5.6. TENSID / PARAFFIN / WASSER = 81 / 9 / 10

Die Kurven von Proben dieser Zusammensetzung zeigen den Übergang der im Falle von BRIJ 98 und BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 bei Raumtemperatur festen, kristallinen Präparate zu flüssigen isotropen Systemen L_2.
Bei Einsatz der lipophileren Tenside BRIJ 96 und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 sind bei Raumtemperatur lediglich einige wenige Kristalle im Mikroskop zu sehen, so daß diese Proben in der Tat als flüssige isotrope ölige Phase L_2 vorliegen. Entsprechend unterschiedlich sind die DTA-Resultate bei Verwendung verschieden polarer Tensidkomponenten(Abb. 38).

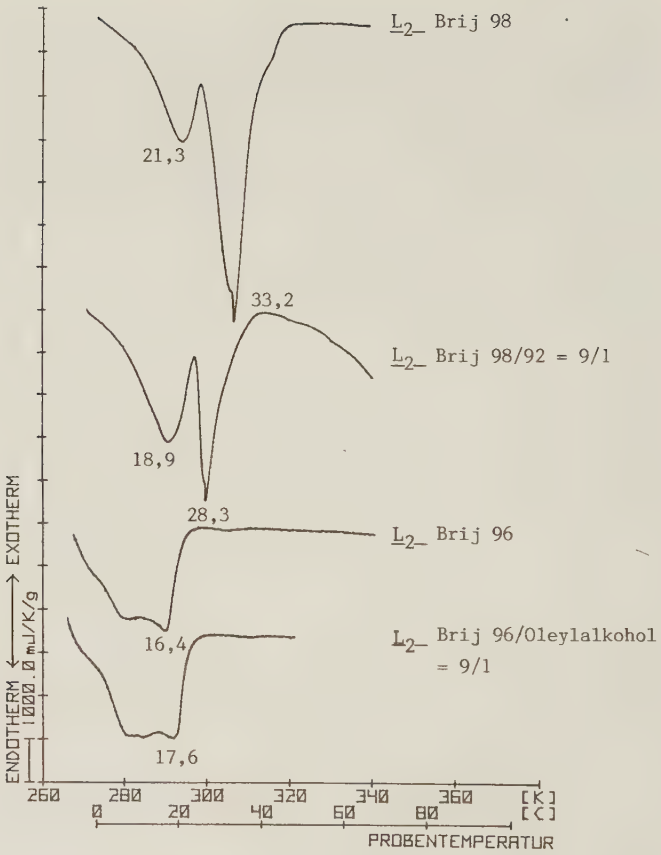


Abb. 38 DTA-Untersuchung von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen der Zusammensetzung 81/9/10

Tab. X DTA-Untersuchungen an Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen (81/9/10)

Tensid-komponente	Phasen-gebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
Brij 98	L_2	1. Peak 7,43 2. Peak 35,5 Gesamtfläche 83,7	21,3 33,2
Brij 98/92 = 9/1	L_2	1. Peak 16,6 2. Peak 16,6 Gesamtfläche 59,6	18,9 28,3
Brij 96	L_2	30,3	16,4
Brij 96/Oleylalkohol = 9/1	L_2	36,6	17,6

5.7. DIFFERENTIALTHERMOANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN VON BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 / PARAFFIN / WASSER - SYSTEMEN DER SUCHGERADEN 2) VON "PARAFFIN 100%" NACH "TENSID/WASSER = 31,25/68,75"

Da die Suchgerade 1) die isotrope Gelphase G in diesem Dreikomponentensystem nicht schneidet, wurden Präparate einer zweiten Suchgeraden 2) (s. Abb. 19) differentialthermoanalytisch untersucht (Abb. 39, Tab. XI).

Betrachtet man die hinsichtlich der Transparenz am besten zu beurteilenden Rezepturen mit 20 bzw. 30 % Paraffin, so fällt auf, daß die durchaus weichen und kosmetisch ansprechenden Gele erstaunlich hohe Schmelzpunkte von 54,5 und 66,8°C aufweisen; mit steigendem Ölgehalt ist somit ein Anstieg der Umwandlungstemperatur des flüssigkristallinen Zustandes in die isotrope Schmelze festzustellen.

Vergleicht man die soeben kommentierten Präparate mit Mikroemulsionsgelen, die nach einer Modellrezeptur 31,5 / 3,5 / 65 und unter Verwendung der hydrophileren Tensidkomponenten BRIJ 98, BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 und BRIJ 96 angefertigt wurden(vgl. Abb. 34 und Tab. IV), so werden lediglich mit den besonders hydrophilen Emulgatoren BRIJ 98 und BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 ähnlich hohe Schmelztem-

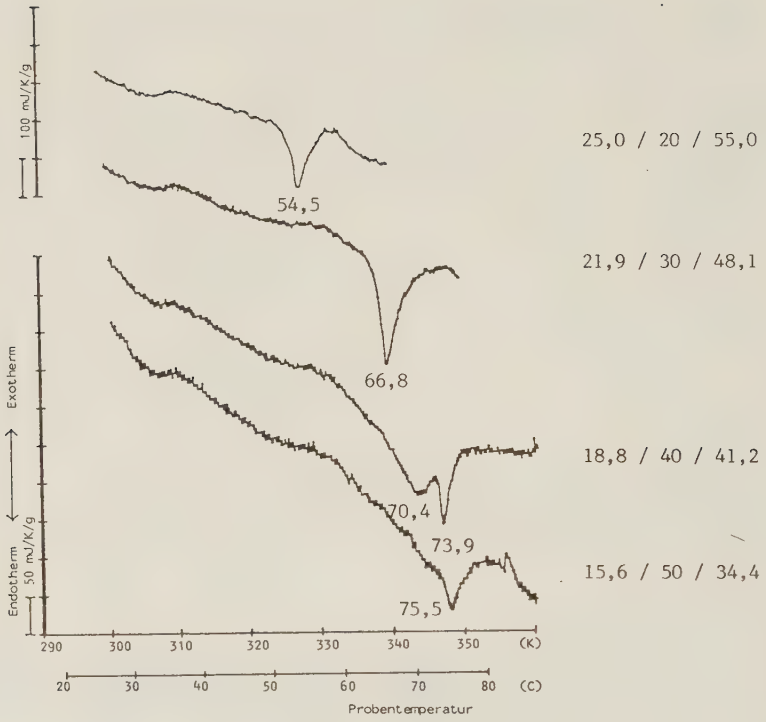


Abb. 39 DTA-Kurven von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser - Systemen der Suchgerade 2 (siehe Abbildung 19)

peraturen erreicht.

Das Mikroemulsionsgel mit BRIJ 96 als Tensidkomponente wies dagegen - in der angegebenen Zusammensetzung - eine doch sehr niedrige Schmelztemperatur von 37,9°C auf (s. Abb. 34).

Diese Befunde sind aus Gründen der thermischen Stabilität von Mikroemulsionsgelen durchaus von Bedeutung.

Es kann auch nicht allzusehr überraschen, daß die SCHMELZENTHALPIEN - zumindest bei den völlig transparenten isotropen Gelen - wiederum in einer Größenordnung von 0,4 - 0,8 J/g liegen, wie das bereits bei den Modellrezepturen der Phasen G und M unter Einsatz anderer Tenside und Tensidgemische beobachtet

worden ist.
Die Mischung 18,8 / 40 / 41,2 scheint einen Übergangsbereich zum sog. feinstdispersen Cremezustand anzuzeigen, da die DTA-Kurve zwei - wenngleich fast ineinander übergehende - endotherme Peaks aufweist;
die Schmelzwärme des semitransparenten Gels liegt noch im selben Bereich wie die der Mikroemulsionsgele.
Dagegen ist die Schmelzenthalpie, die zur Überführung der feinstdispersen Cremes ("3" in Abb. 19) in die isotrope Schmelze aufzuwenden ist, noch etwas geringer.

Tab. XI DTA-Untersuchungen von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1/ Paraffin/Wasser - Systemen der Suchgeraden 2

Zusammensetzung	Phasengebiet	Schmelzenthalpie in J/g	Schmelztemperatur in °C
25/20/55	G	0,48	54,5
21,9/30/48,1	G	0,82	66,8
18,8/40/41,2	G/3	1. Peak 0,12 2. Peak 0,09	70,4 73,9
15,6/50/34,4	3	0,13	75,5

5.8. THERMOANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN VERSCHIEDENER ARBEITSKREISE AN FLÜSSIGKRISTALLINEN SYSTEMEN

Im Zusammenhang mit DTA-Untersuchungen an Mikroemulsionsgelen und anderen flüssigkristallinen Zuständen muß auf eine im Jahre 1985 erschienene Dissertation von PROVOST (55) hingewiesen werden, in der auch DSC-Untersuchungen an sogenannten "TRANSPARENTEN O / W - GELEN", die den Mikroemulsionsgelen entsprechen, beschrieben wurden.
Interessanterweise liegen die Schmelzenergien, die bei ähnlichen Rezepturen mit allerdings anderen Rezepturkomponenten von der Autorin festgestellt wur-

den, praktisch in genau der gleichen Größenordnung wie die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse.

Tab. XII DSC-Untersuchungen an TRANSPARENTEN O/W-Gelen (nach (55))

	Rezepturen	
POE-30-Cetylstearyl-ether (EUMULGIN B 3)	18	18
POE-7-glycerol-monopalmitat (CETIOL HE)	15	15
Iospropylpalmitat	2	8
Wasser	65	59
Schmelztemperatur (°C)	36,5	69
Schmelzenthalpie (J/g)	0,42	1,23

Diese Energien werden als "PHASENUMWANDLUNGSENERGIEN" bezeichnet.

MUBARAK (2) konnte dagegen bei Mikroemulsionsgelen, hergestellt aus POE-5-Oleylether(EUMULGIN O5), Na-Laurylsulfat, Paraffin und Wasser im Verhältnis 17,5 / 4,37 / 25 / 53,15 keine thermisch meßbaren Vorgänge im untersuchten Temperaturbereich von 25 bis 70°C feststellen.

JETTKA (46), der für Proben der isotropen Gelphase G, bestehend aus Oleylalkohol x 10 EO in Form von VOLPO N 10, Paraffin und Wasser, ebenfalls keine scharfen endothermen Signale finden konnte, vermutet, daß die von POHLER (8) beschriebenen Schmelzpeaks auf echte kristalline Strukturen zurückzuführen sind. Diese Annahme wird durch Röntgenweitwinkeldiffraktogramme von Mikroemulsionsgelen, die völlig amorphe Produkte ausweisen, sowie durch das absolut isotrope Bild im Polarisationsmikroskop eindeutig widerlegt.
Anhand eigener Untersuchungen konnten die Ergebnisse von PROVOST (55) (s. Tab. XII) einwandfrei bestätigt werden.
Weiterhin wurde auch für ein von MUBARAK (2) beschriebenes Mikroemulsionsgel (s.o.) ein charakteristischer Schmelzpeak bei 55°C sowie eine Schmelzenthalpie von 0,8 J/g gefunden.
Aufgrund dieser Ergebnisse sei die Vermutung erlaubt, daß die Empfindlichkeit mancher Meßgeräte wohl nicht ausreicht, um derart kleine Umwandlungsenthalpien zu erfassen.

6. ZUR HERSTELLUNGSTEMPERATUR VON MIKROEMULSIONSGELEN

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben, findet bei der Herstellung von O/W-Mikroemulsionsgelen ein Inversionsprozeß vom W/O- zum O/W-Typ statt:
in dessen Verlauf geht ein zunächst entstehendes W/O-System mit fortschreitender Wasserzugabe in einen "viscoelastic gel stage" , bestehend aus den entsprechenden flüssigkristallinen Zuständen, über.

Besonders bei der Herstellung von BRIJ 98 - enthaltenden Mikroemulsionsgelen traten erhebliche Schwierigkeiten auf:
bei der Zugabe des Wassers von ca. 95°C zu der bei gleicher Temperatur vorgelegten Tensid/Öl-Mischung kam es schlagartig zu einer sehr starken Klumpenbildung. Eine Überführung dieses zunächst inhomogenen Primärprodukts in ein homogenes System konnte erst durch starkes Erhitzen in temperaturbeständigen Schraubdeckelgläsern unter gleichzeitigem heftigen Rühren auf einem Magnetrührer bewerkstelligt werden. Ein Deckel der Schraubdeckelgefäße war mit einer kleinen Bohrung (Ø 2 mm) - sozusagen als Überdruckventil - versehen worden.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Herstellung dieser BRIJ 98 enthaltenden Präparate beispielsweise in einer klassischen Metallgießschale nicht möglich ist.

Die Herstellung der Mikroemulsionsgele muß also deshalb bei erhöhten Temperaturen erfolgen, damit die Wasserphase homogen inkorporiert werden kann. Da nun natürlich die am höchsten schmelzende flüssigkristalline Phase, die beim Herstellungsvorgang durchlaufen werden muß, die Herstellungstemperatur bestimmt, sind Temperaturen zu wählen, die ca. 5 bis 10°C über dem jeweils höchsten Schmelzpunkt innerhalb des viskosen Zwischenzustandes - den DTA-Untersuchungen zufolge über dem der Hexagonalphase - liegen (Tab. XIII).

Wie die Tab. XIII zeigt, nimmt die notwendige Herstellungstemperatur für Mikroemulsionsgele mit abnehmendem Tensid-HLB-Wert deutlich ab, so daß aus herstellungstechnischen Gründen den nicht zu hoch ethoxylierten Tensidkomponenten wie etwa BRIJ 96 oder BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 der Vorzug zu geben ist.

Tab. XIII : Herstellungstemperaturen für Mikroemulsionsgele, bestehend aus Tensid / Paraffin / Wasser

Tensidkomponente	HLB	Zusammensetzung	Schmelztemperatur der Phase M (in °C)*	erforderliche Herstellungstemperatur (in °C)
BRIJ 98	15,3	31,5/3,5/65	103,0	ca. 110 - 115
BRIJ 98 / 92 = 9 / 1	14,2	31,5/3,5/65	81,5	ca. 90 - 100
BRIJ 96	12,4	31,5/3,5/65	65,5	ca. 70 - 80
BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1	11,7	25 /20 /55	bis 75,5 +	ca. 70 - 80+

* Es handelt sich um ein Präparat der Zusammensetzung Tensid / Paraffin / Wasser = 49,5 / 5,5 / 45, das auf der Suchgerade 1) der Dreikomponentendiagramme in Abb. 13,14 und 17 liegt.

\+ Die isotropen transparenten Gele G mit BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 der Suchgeraden 2) (s.Abb. 19) weisen Schmelztemperaturen von ca. 55 bis 75°C auf (s. Tab. XI);
entsprechend sind Herstellungstemperaturen von 70 bis 80 °C zu wählen.

7. RHEOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Konsistenz der Mikroemulsionsgele ist für eine dermatologische wie auch kosmetische Anwendung von großer Bedeutung:
so ist einerseits eine ausreichende Konsistenz und Festigkeit für die galenische Stabilität erforderlich; andererseits muß eine gute und angenehme Verstreichbarkeit auf der Haut gewährleistet sein.
Mittels rotationsviskosimetrischer Messungen sollte der Einfluß unterschiedlicher Tensid - HLB- Werte auf rheologische Kennzahlen wie z.B. die Fließgrenze τ_F und die Endviskosität $\eta_E{}^*$ in Tensid / Wasser - Systemen in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration bestimmt werden.
Des weiteren war der Einfluß einer Ölkomponente in ternären bzw. quarternären Mischungen auf die Konsistenz der Präparate darzulegen.

DURCHFÜHRUNG DER MESSUNGEN

Die rotationsviskosimetrischen Bestimmungen wurden an einem Haake-Rotovisko RV3 mit Platte-Kegel-Einrichtung PK I und PK II durchgeführt; die Untersuchungstemperatur wurde auf 25°C festgelegt.
Mit Hilfe eines Programmgebers konnten automatische Auf- und Abwärtskurven mit einem festen Drehfrequenzprogramm erstellt werden. Die maximale Drehfrequenz wurde einheitlich auf 25 Upm = 472,5 s^{-1} festgelegt. Aus den über einen Schreiber registrierten Kurven wurden die Werte der statischen Fließgrenze sowie der Endviskosität entnommen. Zusätzlich konnten Informationen über das Fließverhalten gewonnen werden.

---

* Bei nicht-newton'schen Systemen ist die Viskosität keine Stoffkonstante; sie ist vielmehr abhängig vom Geschwindigkeitsgefälle D. Deshalb bezeichnet man sie auch als "scheinbare Viskosität" oder als "Quasiviskosität".
Die zur Berechnung der Viskosität benötigten Schubspannungswerte wurden bei maximaler Schergeschwindigkeit im Umkehrpunkt der Fließkurven abgegriffen; deshalb wird im Folgenden der Begriff "ENDVISKOSITÄT" verwendet.

Die als "FLIEßGRENZE" , d.h. die für das Fließen erforderliche minimale Schubspannung, angegebenen Werte werden von DAVIS (60) als "statische Fließgrenze" bezeichnet.

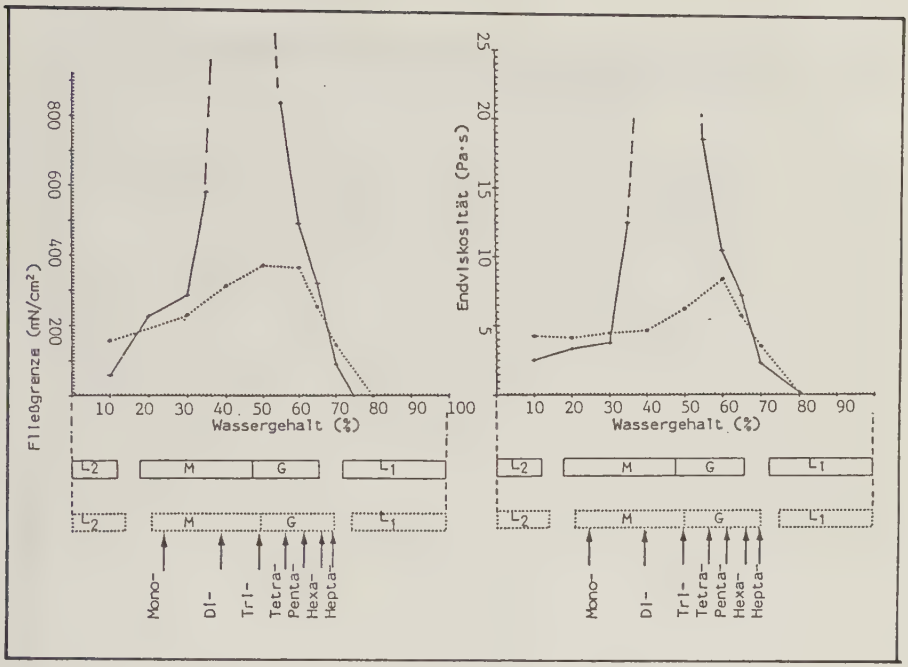
BINÄRE UND TERNÄRE SYSTEME

Die Messungen erfolgten einerseits an binären Tensid/Wasser-Systemen, andererseits an ternären Tensid / Paraffin / Wasser-Mischungen der Suchgeraden 1) (s. Abb. 13,14,17,19) und weisen damit ein konstantes Tensid / Öl-Verhältnis von 90 / 10 auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen im Folgenden stets miteinander verglichen werden, um den Einfluß selbst geringer Ölmengen auf die rheologischen Kennzahlen zu verdeutlichen.
Dabei ist zu berücksichtigen, daß die paraffinhaltigen Präparate zwar denselben Wassergehalt wie die binären Tensid/Wasser-Gemische haben, sich jedoch gemäß der Suchgeraden durch einen etwas geringeren Tensidgehalt, der mengenmäßig exakt dem Paraffinanteil entspricht, unterscheiden. Für die Aussagefähigkeit der Messungen insgesamt ist dieser Umstand jedoch nicht von Bedeutung.

7.1. BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

Abb. 40 zeigt, daß insbesondere im Bereich der isotropen Gelphase G(Mikroemulsionsgele) und der Hexagonalphase M für Fließgrenze und Endviskosität gleichermaßen die höchsten Werte zu finden sind.
Die Anwesenheit einer Fließgrenze sowie einer relativ hohen Endviskosität im Bereich der Phase L_2 belegt die Vermutung, daß diese Rezeptur bei der Untersuchungstemperatur von 25°C noch im kristallinen Zustand vorliegt und erst nach Energiezufuhr in die isotrope Schmelze übergehen kann.

Bereits ein Tensid / Paraffin - Verhältnis von 90 / 10 bewirkt in ternären Systemen einen sprunghaften Anstieg sowohl der Fließgrenze wie auch der Endviskosität. Dabei konnten im Bereich der isotropen Gelphase G mit den Modellrezepturen 31,5 / 3,5 / 65 und 36 / 4 / 60 durchaus noch streichfähige, wenngleich bereits ziemlich feste Mikroemulsionsgele erstellt werden.
Bei Wasseranteilen von ca. 35 bis 55 %, also im Phasengebiet M und G, waren die Proben aber derartig fest und elastisch, daß eine Messung mit dem Rotationsviskosimeter nicht sinnvoll erschien. Deshalb wurden nach oben hin offene Kurven dargestellt.
Es ist auffällig, daß selbst so geringe Ölanteile von 4 - 6,5%, wie sie im Bereich von 35 bis 60 % Wasser enthalten sind, einen Übergang von Gelen streichfähiger Konsistenz in sehr feste, nicht mehr spreitbare Präparate bewirken können.
Dafür können einerseits lipophile Wechselwirkungen in den Mizellkernen der



····o··o··o··o··· BRIJ 98 / Wasser - Systeme

—*-*-*-*— BRIJ 98 / PARAFFIN / Wasser - Systeme

Hydratstufen in binären BRIJ 98 / Wasser - Systemen

(s. Kap. 8)

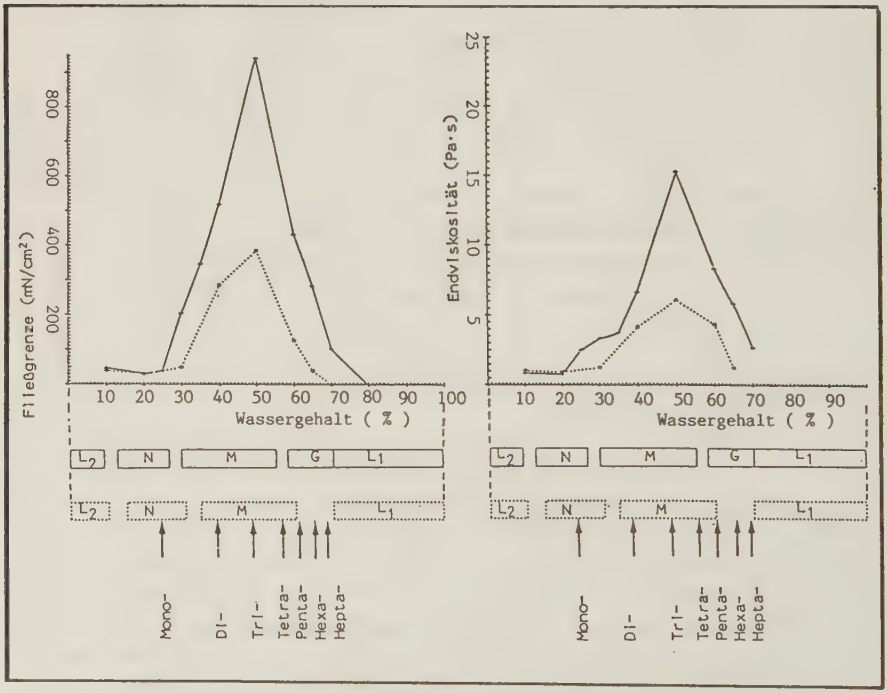
Abb. 40 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 98 - (Paraffin) - Wasser - Systemen

Gelphase G bzw. den Röhrenassoziaten der Hexagonalphase M verantwortlich sein. Andererseits spielt möglicherweise auch eine Aufweitung mizellarer und röhrenförmiger Strukturen durch solubilisiertes Paraffin und eine damit verbundene stärkere Verzahnung eine Rolle für den starken Anstieg der Viskositätsparameter. (vgl.TEM-Untersuchungen in Kap.12 , S.118f).

7.2. BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) / BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) = 9 / 1 - - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

Wie die Abb. 41 zeigt, bewirkt eine Senkung des Tensid-HLB-Wertes von 15,3 (Brij 98) auf 14,3 (Brij 98/92 = 9/1) keine dramatische Verringerung der Fließgrenzen- und Endviskositätswerte binärer Tensid/Wasser-Mischungen.

Dagegen führt die Substitution von nur 10% Brij 98 durch das stark lipophile Brij 92 und die dadurch etwas abgeschwächte Hydrophilie der Tensidmischung zu einer deutlichen Abnahme der rheologischen Kennzahlen im Falle der ternären Systeme:
selbst die Präparate der Phase M mit den höchsten Fließgrenzen - und Endviskositätswerten sind - im Gegensatz zu den analogen Brij 98 - Systemen - durchaus gut verstreichbar.



····o···o···o···o·· BRIJ 98/92 = 9/1 / Wasser - Systeme

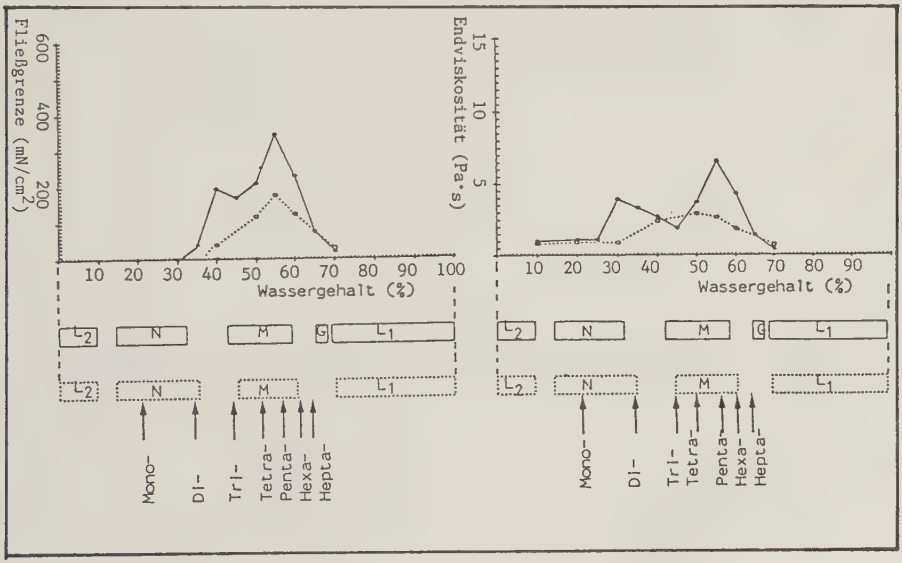
—*—*—*—*— BRIJ 98/92 = 9/1 / PARAFFIN / Wasser - Systeme

Hydratstufen in binären Tensid / Wasser -Systemen (s. Kap.8)

Abb. 41 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 98/92 = 9/1 - (Paraffin) - Wasser - Systemen

7.3. BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

Auch bei Systemen mit Brij 96 konnten im Phasengebiet M die höchsten Werte festgestellt werden (Abb. 42); diese Tatsache beruht offenbar auf einer besonders starken "Verzahnung" der in dichter Packung angeordneten röhrenförmigen Tensidassoziate, während die vermutlich eher sphärischen Mizellen der G-Phase - dies wird noch zu überprüfen sein - stets niedrigere Viskositäten und Fließgrenzen aufweisen.
Die Kurve für Brij 96 unterscheidet sich von den übrigen dadurch, daß in Abhängigkeit vom Wassergehalt zwei Viskositäts- und Fließgrenzenmaxima im Bereich der Hexagonalphase M sowie zusätzlich im Mischgebiet "4" anisotroper Gele (s. Abb. 13 auf S.22) zu erkennen sind. In dem von der Lage der Phasen-



····o···o···o···o·· BRIJ 96 / Wasser - Systeme

—*—*—*—*— BRIJ 96 / PARAFFIN / Wasser - Systeme

Hydratstufen in binären BRIJ 96 / Wasser - Systemen (s.Kap.8)

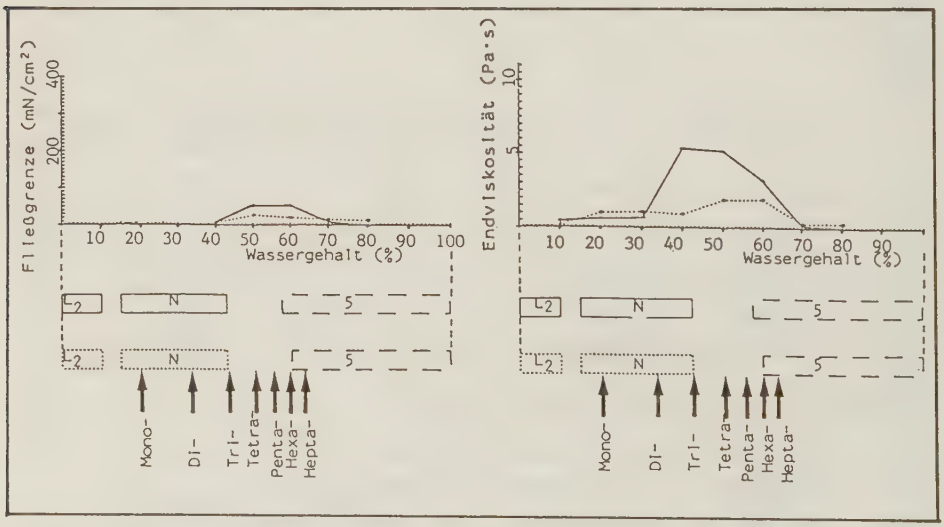
Abb. 42 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 96 - (Paraffin) - Wasser - Systemen

gebiete her vergleichbaren Dreikomponentensystem mit Brij 98 / 92 = 9 / 1 ist dagegen bei der Darstellung der Endviskosität in diesem Bereich lediglich eine Stufe zu erkennen, während die Werte für die Fließgrenze vom Bereich der Hexagonalphase M zur Lamellarphase N hin kontinuierlich abnehmen.

7.4. BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

7.4.1. PRÄPARATE DER SUCHGERADEN 1) (s. Abb. 19)

Die Tatsache, daß das Tensidgemisch Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 aufgrund des lipophilen Fettalkoholanteils nicht wasserlöslich ist, beeinflußt einerseits die Charakteristik der Phasengebiete sowie ihre Lage im Dreikomponentendiagramm (Abb. 19), andererseits aber auch die Viskosität der binären und ternären Systeme (Abb. 43).



···o···o···o···o·· BRIJ 96/Oleylalkohol = 9/1 / Wasser - Systeme

—*—*—*—*— BRIJ 96/Oleylalkohol = 9/1 / PARAFFIN / Wasser - Systeme

Hydratstufen in binären Tensid / Wasser - Systemen (s.Kap.8)

Abb. 43 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 - - (Paraffin) - Wasser - Systemen

So ist deutlich erkennbar, daß die Endviskositätswerte der binären Systeme den analogen Brij 96-Proben nahezu entsprechen, obwohl eine Hexagonalphase nicht vorliegt.
Die Werte der Fließgrenzen liegen dagegen im Falle der lipophileren Brij 96 / Oleylalkohol = 9 / 1 - Tensidmischung deutlich unter denen der mit reinem Brij 96 hergestellten analogen Präparate

Ähnliche Resultate sind auch bei den ternären Proben zu beobachten:
auch hier werden im Falle der Endviskosität vergleichbare Werte mit den Brij 96-Proben gefunden, während die Fließgrenze deutlich niedriger liegt;
das Maximum der Endviskosität ist im Bereich anisotroper Gele des Mischgebietes "4" (s.Abb. 19) zu suchen, während die Kurve der Fließgrenzen dagegen ein Plateau ähnlicher Werte im angesprochenen Bereich zeigt.

7.4.2. BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 / PARAFFIN / WASSER - SYSTEME DER SUCHGERADEN 2) (s. Abb. 19)

Da die beschriebene Suchgerade 1) von "Wasser 100%" nach "Tensid/Paraffin = 90/10" die isotrope transparente Gelphase G in diesem Dreikomponentendiagramm nicht berührt, wurden Präparate, die auf einer weiteren Suchgeraden 2) liegen, angefertigt.
Gemäß Abb.44 ist zu erkennen, daß die Rezeptur mit einem Paraffinanteil von 5 %, die noch im Gebiet wäßriger isotroper Dispersionen liegt, die niedrigsten rheologischen Werte aufweist.
Die transparenten Mikroemulsionsgele mit Paraffinanteilen von 15 bis 30 % ergaben etwa konstante Meßwerte, während das Kurvenmaximum bei einem Ölgehalt von 35% einen Übergangszustand zu den feinstdispersen Cremesystemen "3" hin andeuten dürfte. Bei einem weiteren Anstieg des Gehalts an lipophiler Komponente nehmen die Werte beider rheologischer Parameter wieder leicht ab.

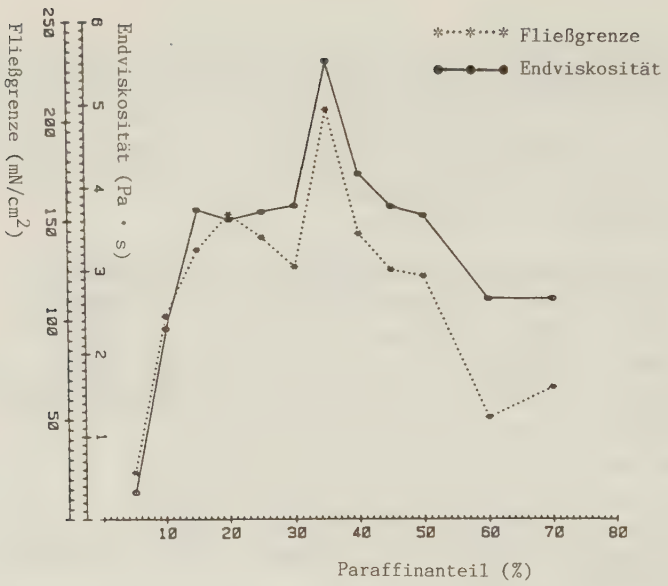


Abb. 44 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 - systemen in Abhängigkeit vom zunehmenden Paraffinanteil bei konstantem Tensid / Wasser - Verhältnis

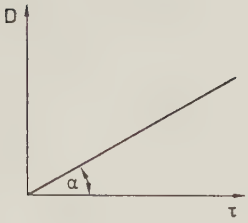
7.5. ZUM FLIEßVERHALTEN VON BINÄREN TENSID / WASSER - SYSTEMEN SOWIE VON TERNÄREN TENSID / PARAFFIN / WASSER - SYSTEMEN

Folgende Einphasengebiete aus den Dreikomponentendiagrammen (Abb. 13,14,17,19) zeigten eindeutiges und einheitliches Fließverhalten:

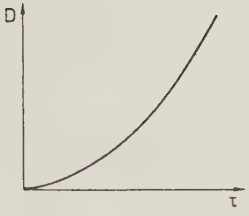
- wäßrige isotrope Phase L_1 : idealviskos
- Hexagonalphase M : thixotrop
- Lamellarphase N : pseudoplastisch

Bei den Präparaten der Phasengebiete G konnte indessen nicht immer ein völlig eindeutiges und einheitliches Fließverhalten festgestellt werden:

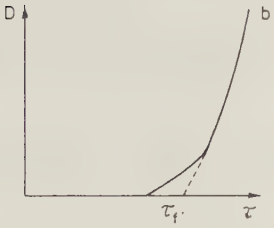
zumeist waren die Fließkurven dem plastischen Typ nach CASSON zuzuordnen; nur in einigen wenigen Fällen wurde auch bei Mikroemulsionsgelen thixotropes Fließverhalten experimentell nachgewiesen.



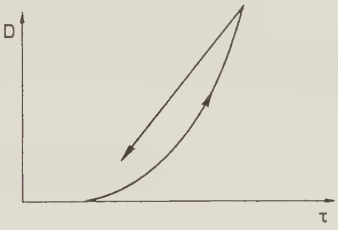
idealviskoses
Fließverhalten



pseudoplastisches
Fließverhalten



plastisches Fließver-
halten nach CASSON



thixotropes
Fließverhalten

Die Beobachtung, daß bei Mikroemulsionsgelen unterschiedlicher Zusammensetzung ein differierendes Fließverhalten auftreten kann, macht auch PROVOST (55), die für "Transparente O/W-Gele", bestehend aus EUMULGIN B 3 (POE-30-Cetylstearyl-ether), CETIOL HE(POE-7-glycerol- monopalmitat), Isopropylpalmitat und Wasser vier unterschiedliche Fließkurventypen (Casson, thixotrope sowie etwas modifizierte Formen dieser beiden Typen) feststellen konnte.

MUBARAK (2) findet für seine "Mikroemulsionen" der Zusammensetzung EUMULGIN O5 (POE-5-Oleylether), Na-laurylsulfat, Paraffin und Wasser im Verhältnis 17,5 / 4,37 / 25 / 53,15 ein rheopexes Fließverhalten und zitiert weitere Beispiele aus der Literatur.

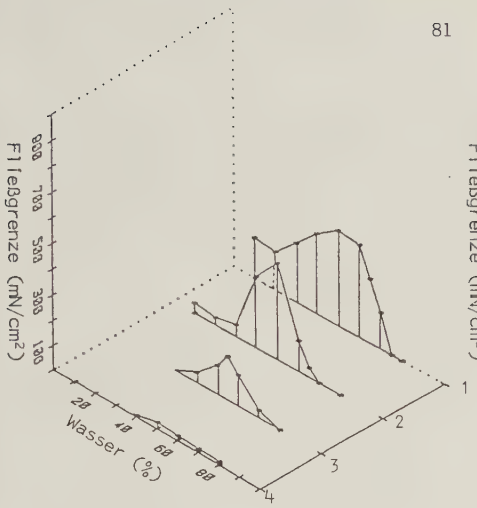
7.6. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER RHEOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN (Abb.45)

1. Sowohl die statische Fließgrenze als auch die Endviskosität steigen mit ansteigendem HLB-Wert der Tensidkomponente in binären und ternären Systemen kontinuierlich an; dieser Befund trifft insbesondere für die isotrope Gelphase G und die Hexagonalphase M zu.
   Hier kommt es bei zunehmender POE-Kettenlänge offenbar zu einer stärkeren Verknüpfung der Primärassoziate untereinander und somit zu höheren Fließgrenzen- und Viskositätswerten.
   Bei Präparaten der Lamellarphase N - soweit diese in den Dreikomponentendiagrammen vorhanden ist - sind auch bei Einsatz unterschiedlich hydrophiler Tenside fast gleiche Werte für die Endviskosität zu beobachten. Offenbar tritt eine lamellare Phase nur dann auf, wenn ein weniger hydrophiles Tensid(gemisch) eingesetzt wird; die rheologischen Kennzahlen bleiben dann auch bei HLB-Unterschieden mehr oder weniger unverändert.

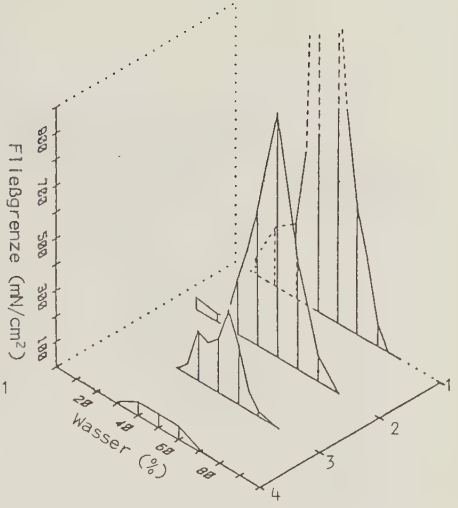
2. Die Fließgrenzen- und Endviskositäts-Maxima liegen bei allen Systemen im Bereich der isotropen Gelphase G und der Hexagonalphase M.

3. Die Meßwerte der binären Systeme liegen - mit Ausnahme der Lamellarphase N - bei fast allen Präparaten deutlich unter denen der ternären paraffinenthaltenden Analoga. Dabei weisen die "ternären" Kurvenmaxima aus den Phasengebieten G und M annähernd doppelt so hohe Werte auf wie die der binären Systeme.
   Offenbar führen gerade in Gegenwart einer Ölphase sehr starke Wechselwirkungen in den lipophilen Kernen der Tensidassoziate von Phase G und M sowie eine Aufweitung durch die Solubilisierung der Ölphase und eine dadurch bedingte stärkere Verzahnung dieser Primärassoziate zu einer signifikanten Verfestigung der Gele.

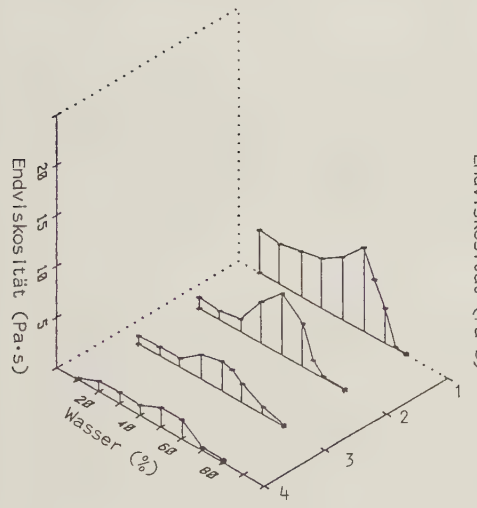
4. Die transparenten isotropen Mikroemulsionsgele des Dreikomponentensystems Brij 96 / Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser, die auf der beschriebenen Suchgerade 2) liegen, weisen, trotz relativ hoher Paraffinanteile von 10 bis 40%,im Vergleich zu den anderen Dreikomponentensystemen keine allzu hohen Werte für Fließgrenze und Endviskosität auf; dies ist für die Anwendbarkeit dieser Systeme durchaus von Bedeutung.



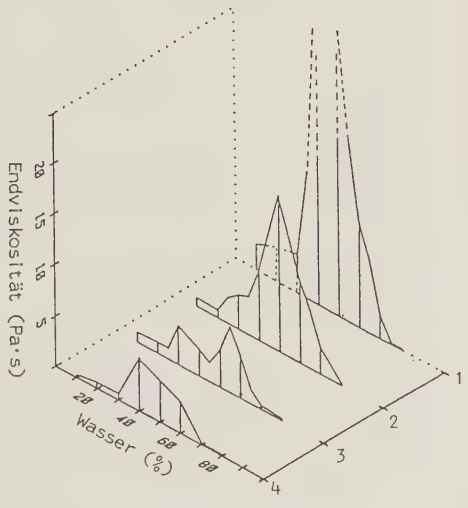
Fließgrenze von Tensid/Wasser-Systemen



Fließgrenze von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen



Endviskosität von Tensid/Wasser-Systemen



Endviskosität von Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen

Abb. 45
Zusammenfassende Übersicht über die rheologischen Untersuchungen

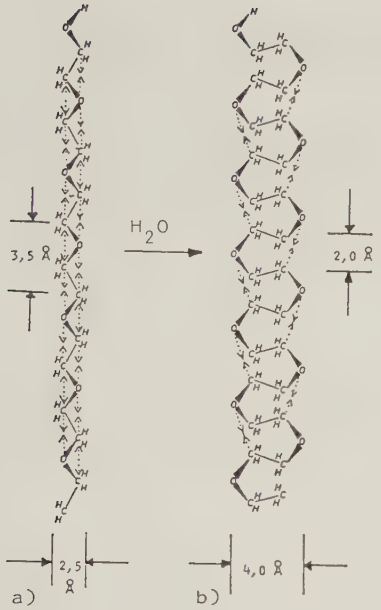
1: Brij 98
2: Brij 98/92 = 9/1
3: Brij 96
4: Brij 96/Oleylalkohol = 9/1

8. FLÜSSIGKRISTALLINE ZUSTÄNDE UND DER HYDRATATIONSGRAD DER POE-KETTEN

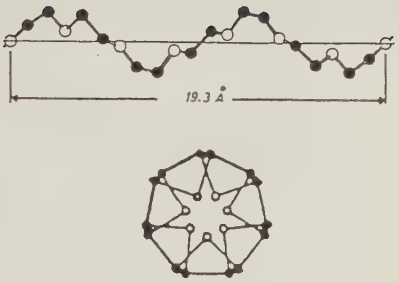
Den bisherigen Untersuchungen zufolge zeigen die ethoxylierten Tenside vom Alkylether-Typ in binären wie auch in ternären Systemen mit zunehmender Tensidkonzentration einen Viskositätsverlauf, der sich insbesondere durch das Auftreten von Viskositätsmaxima im Bereich bestimmter flüssigkristalliner Phasen, nämlich der G- und der M-Phase, auszeichnet.
WINSOR (61) versucht mit Hilfe der R-Theorie zwar das Auftreten unterschiedlicher lyotroper flüssigkristalliner Strukturen durch verschiedenartige Wechselwirkungen zwischen Tensid, Öl- und Wasserphase zu erklären; über eine exakte quantitativ definierte Anlagerung des Wassers an die Tensidmolekeln der Assoziate , z.B. in Form definierter Hydratstufen macht die R-Theorie dagegen keine Aussage. Diese Hydratstufen sind für die Löslichkeit der Tenside, aber auch für die Ausbildung flüssigkristalliner Formen und damit die Viskositätsmaxima verantwortlich zu machen (62, 63).

Aus diesem Grund soll an dieser Stelle näher auf die Struktur der POE-Tenside bzw. des Polyethylenglycols sowie auf die Hydratationsverhältnisse an den hydrophilen POE-Ketten eingegangen werden.

Stellt man sich eine zickzackförmige POE-Kette vor, die sich von einer reinen Kohlenwasserstoffkette dadurch unterscheidet, daß sie in regelmäßigen Abständen O-Heteroatome enthält, so wird klar, daß intramolekulare Kräfte - neben den üblichen van der Waals-Anziehungskräften - vorhanden sein müssen. Diese koaxial beiderseits der Hauptvalenzachse des Moleküls wirkenden elektrostatischen Dipolkräfte sind unsymmetrisch und bewirken daher Spannungen innerhalb der Zickzackkette des POE-Moleküls (64).
Ab etwa 11 EO-Gruppen würde die Kettenspannung Atombindungsstärke erreichen; aus diesem Grund findet eine Umorientierung der Kettenstruktur statt: durch Abstoßung von CH_2 -- CH_2 und Anziehung von CH_2 -- O - Gruppierungen kommt es zur Verdrillung der Polyether-Kette in eine Mäanderstruktur, in der ein energetisch optimaler Zustand erreicht wird, und damit zu einer Kettenkontraktion von 3,5 auf 2,0 Å bei gleichzeitiger Zunahme des Kettendurchmessers von 2,5 auf 4,0 Å (64, 65, 66, 67) (Abb. 46).
Sind die C-O-Bindungen im wasserfreien Zustand nur schwach polarisiert, so kommt es in wäßriger Lösung von POE-Alkylethern durch die Ausbildung von Polyoxoniumkomplexen zu einer Verstärkung der Polarität, so daß die Mäanderform in der wäßrigen Lösung bevorzugt ist.



Anordnung der Dipole und ihre Anziehung in der
a) Zickzack-Kette
b) Mäanderkette des Polyethylenglykols
nach RÖSCH (64)



Helixmodell von Polyethylenoxid nach SPRINGER und LANG (68)

o Ethersauerstoff
● CH_2-Gruppe

Abbildung 46

Nach SCHÖNFELDT (51) haben spätere Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen (69, 70, 71)zu der heute anerkannten Auffassung geführt, daß bei wasserfreien POE-Ethern, aber auch bei wäßrigen Lösungen von polyoxyethylierten Verbindungen (142) , die POE-Kette eine Helixformation innehat:
in jeder Spirale ist die POE-Kette in der Weise schraubenförmig um eine Achse gewunden, daß nach dem Durchlaufen von zwei Windungen die Ausgangsposition wieder erreicht wird, in der sich zwei O-Atome in einer Entfernung von 1,93 nm (19,3 Å) zueinander befinden. Innerhalb der Helix liegen die Sauerstoffatome in einer zentralen Anordnung vor, in der sie sich in Abständen von o,277 nm (2,77 Å) gegenüberstehen (62).
Zur Erklärung der Wasserlöslichkeit von reinem Polyethylenglykol und POE-Tensiden muß man eine Hydratation der Ethersauerstoffatome annehmen:
die Wassermoleküle lagern sich mit Hilfe von Wasserstoffbrücken an die O-Atome an, wobei ein H-Atom des H_2O-Moleküls an ein freies Elektronenpaar tritt.

Zwischen Wasserstoffbrücke und einer Oxoniumstruktur soll folgendes Gleichgewicht vorliegen(72, 73):

$$-\underline{\bar{O}}-H\ldots|\bar{O}< \qquad -\underline{\bar{O}}|^{\ominus}H^{\oplus}\ldots|\bar{O}< \qquad -\underline{\bar{O}}|H\leftarrow O^{\oplus}<$$

65% (a) 31% 4% (b)

(a) Wasserstoffbrücke
(b) Oxoniumstruktur nach SCHÖNFELDT (51)

Im Folgenden soll versucht werden zu erklären, in welchem Maße die Bereiche hoher Viskositäten bei flüssigkristallinen Zuständen vom Ausmaß der Hydratation der POE-Ketten abhängt, die in Abhängigkeit vom Tensid-HLB-Wert unterschiedlich lang sind.
Zu diesem Zwecke wird berechnet , wieviele Wassermoleküle an jedes O-Atom der POE-Kette gebunden sind; mehrere Autoren (66, 74) berichten über die Ausbildung definierter Hydratokomplexe oder Hydratstufen, die dadurch entstehen, daß sich eine bestimmte Anzahl von Wassermolekeln an die Sauerstoffatome der hydrophilen POE-Ketten anlagert(62, 63, 75).
HEUSCH bezeichnet diese "höheren Hydrate", die das Wasser komplexartig gebunden enthalten, auch als POLYGLYKOLETHER-POLYHYDRATE und fügt an, daß die meisten Hydratstufen FLÜSSIGKRISTALLINEN CHARAKTER haben (62).

Die berechneten ganzzahligen Hydratstufen für binäre Tensid / Wasser - Systeme sind den Abb. 40 - 43 zu entnehmen.

Folgende Ergebnisse können den Berechnungen, die natürlich nur eine statistische Verteilung der H_2O-Moleküle auf die zur Verfügung stehenden POE-Sauerstoffatome angeben können, entnommen werden:

- mit steigendem HLB-Wert bzw. mit zunehmend langen POE-Ketten steht einer konstanten Anzahl von Wassermolekülen eine wachsende Zahl von Ethersauerstoffatomen zur Verfügung;
  dies erklärt die Abnahme des Hydratationsgrades mit wachsender POE-Kettenlänge;

- parallel dazu nehmen die Viskositätswerte mit steigendem Hydratations-

grad ab: d.h. je mehr Wassermoleküle an einem O-Atom der POE-Kette gebunden sind, desto geringer ist die Festigkeit der Systeme ;

- die Fließgrenzen- und Endviskositätsmaxima binärer wie auch ternärer Systeme liegen sämtlich im Bereich der Di- bis Penta-Hydratstufen; sie befinden sich damit - mit Ausnahme der Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 - enthaltenden Systeme - in den Phasengebieten G und M;

- die isotrope Gelphase G ist in binären Tensid/Wasser - Mischungen bis maximal zum HEPTAHYDRAT (Brij 98/Wasser, s. Abb. 40) anzutreffen.

Man kann den angeführten Resultaten unschwer entnehmen, daß mit der Ausbildung sog. Polyglykolether - Polyhydrate (62), also von Präparaten, die mindestens 1 H_2O-Molekül pro Ethersauerstoff enthalten, flüssigkristalline Zustände entstehen:
werden - in Abhängigkeit von der POE-Kettenlänge - bis zu maximal 3 H_2O-Moleküle pro Kettensauerstoff angelagert (s. Brij 96/Oleylakohol = 9/1 in Abb. 43!), so können lamellare Schichtenstrukturen entstehen, die infolge des geringen Wassergehaltes über Wasserdipolbindungen nur schwach vernetzt sein können(76). Brij 98 (20 EO) als sehr hydrophiles Tensid bildet dagegen keine Lamellarphase aus.
Werden mehr als 2 bzw. 3 Wassermoleküle pro O-Atom angelagert, so können sich - wiederum in Abhängigkeit vom Tensid-HLB-Wert - eindimensionale Schichtenstrukturen nicht mehr ausbilden: nunmehr kommt es zur Formation zwei - bzw. dreidimensionaler Gitterstrukturen wie der Hexagonalphase und der isotropen Gelphase. Durch die hohen Wassergehalte wird eine starke NEBENVALENZVERNETZUNG (DIPOLVERNETZUNGEN) im "Kristallgitter" ermöglicht, das aber mit steigender Temperatur - wie die DTA-Untersuchungen zeigen - rasch zusammenbricht (62,76).

9. UNTERSUCHUNG DER KOLLOID-CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN POLYOXYETHYLIERTER FETTALKOHOLE

In den bisherigen Untersuchungen war neben einer eingehenden Charakterisierung der Tenside das Augenmerk insbesondere auf die physikalische Kennzeichnung der verschiedenen flüssigkristallinen Zustandsformen gerichtet worden. Daneben wurde die Lage der einzelnen Phasengebiete eindeutig mit dem Ethoxylierungsgrad der Tenside bzw. deren HLB-Wert in Verbindung gebracht.

Im weiteren Verlauf der Arbeit soll nunmehr näher auf die Untereinheiten der Einphasengebiete L_1 und G, die Tensidassoziate, eingegangen werden:
wie bereits erwähnt, sind MIKROEMULSIONSGELE als flüssigkristalline Zustände anzusprechen, die bei der Herstellung flüssiger MIKROEMULSIONEN während eines Inversionsprozesses als Übergangszustände entstehen.
Man kann die isotrope Gelphase G deshalb als ein hochviskoses konzentriertes Vorstadium der idealviskosen wäßrigen Phase L_1, die Mizellen unterschiedlicher Form und Größe enthält, auffassen.

Aus dieser Überlegung heraus liegt es nahe, eine exakte Charakterisierung der kolloid-chemischen Eigenschaften von Präparaten der Phasen L_1, für die eine enge Verwandtschaft mit Systemen der Phase G postuliert wird, vorzunehmen und die Resultate zumindestens näherungsweise auf die isotropen Gelpräparate zu übertragen.
Möglicherweise kann auf diese Weise ein Beitrag zur Klärung der Assoziatstruktur von MIKROEMULSIONSGELEN und TRANSPARENTEN TENSIDGELEN (s. Kap. 3.2.2 auf S. 22) geleistet werden.

9.1. OBERFLÄCHENSPANNUNGS - / KONZENTRATIONS - KURVEN (σ /c -Kurven) WÄSSRIGER TENSIDLÖSUNGEN

MEßMETHODIK :

Die Oberflächenspannung σ wäßriger Tensidlösungen wurde nach der Ringmethode nach LECOMTE DU NOUY bei 23°C bestimmt.
Die Messungen wurden jeweils 3 bis 5 min. nach dem Eintauchen des Platinrings in die Probelösungen durchgeführt, um ein "angenähertes Gleichgewicht" zu erreichen (76): besonders bei Konzentrationen unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) benötigen die Tensidmoleküle eine gewisse Zeit,

um aus der Lösung in die Grenzfläche Lösung / Luft zu diffundieren (dynamische Grenzflächenspannung).

Für nachstehende Substanzen wurden σ/c-Kurven aufgenommen:

- BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER)

- BRIJ 96 Ch. Bez. A - 9610 (POE-10-OLEYLETHER)
- BRIJ 96 Ch. Bez. A - 1321 (POE-10-OLEYLETHER)

- BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER)

Es soll geklärt werden, inwieweit ein unterschiedlicher Tensid-HLB-Wert (Brij 96, 98 !) die σ/c-Kurven sowie die daraus entnehmbaren Parameter beeinflußt. Weiterhin ist zu untersuchen, ob sich bereits dargelegte Unterschiede in Tensidchargen unterschiedlicher Provenienz auch in den Oberflächeneigenschaften manifestieren.
BRIJ 76 - das gesättigte Analogon zum einfach ungesättigten BRIJ 96 - wird an späterer Stelle hinsichtlich seiner Eignung zur Darstellung von Mikroemulsionsgelen noch konkret zu diskutieren sein. Die σ/c-Kurven sollen Aufschluß darüber geben, inwieweit sich Unterschiede im Kohlenwasserstoffrest der Tenside auf die Oberflächen- und Grenzflächeneigenschaften auswirken und wie etwaige Unterschiede hinsichtlich der Gelbildung zu bewerten sind.

Den σ/c-Kurven können folgende Informationen entnommen werden:

1) die maximale Senkung der Oberflächenspannung : σ_{max} (mN/m)
2) die kritische Mizellbildungskonzentration : cmc (Gew %)
3) der Flächenbedarfswert pro Tensidmolekül : A ($Å^2$)

9.1.1. MAXIMALE SENKUNG DER OBERFLÄCHENSPANNUNG σ_{max}

Die Abb. 47 macht deutlich, daß mit BRIJ 96-Tensiden die Oberflächenspannung des Wassers am stärksten reduziert wird. Deutlich höhere Werte wurden für das gesättigte BRIJ 76 gemessen, während das Tensid mit dem höchsten HLB-Wert,

BRIJ 98, die höchsten σ_{max}-Werte aufweist.

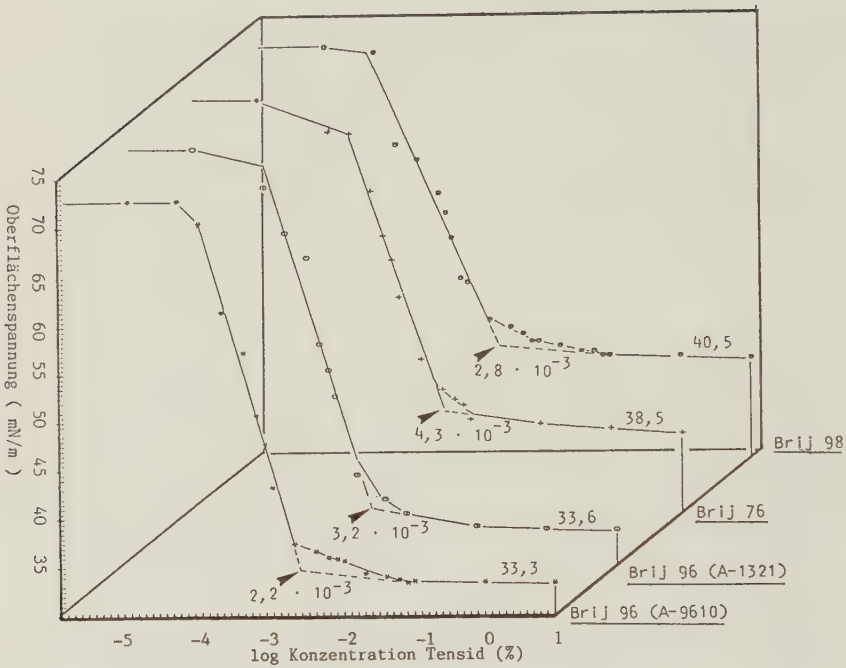


Abb. 47 : Oberflächenspannungs- / Konzentrationskurven nichtionischer Tenside vom POE-Alkylether-Typ (σ /c-Kurven) bei 23 °C

EINFLUß DER POE-KETTENLÄNGE AUF σ_{max} AM BEISPIEL VON BRIJ 98 UND BRIJ 96

Anhand der σ_{max} - Werte von BRIJ 98 (40,5 mN/m) gegenüber 33,3 und 33,6 mN/m von BRIJ 96 wird deutlich, daß die Verlängerung der POE-Kette zu einer deutlichen Abnahme der Oberflächenaktivität führt:
mit steigender Hydrophilie bzw. Wasserlöslichkeit sinkt der energetische Anreiz für die Tensidmolekel, sich in der Oberfläche anzureichern.

EINFLUß DER KOHLENWASSERSTOFFKETTE IM TENSIDMOLEKÜL AUF σ_{max} AM BEISPIEL VON BRIJ 96 UND BRIJ 76

BRIJ 96 und BRIJ 76 unterscheiden sich zwar nicht hinsichtlich der Anzahl der C-Atome im lipophilen Rest, wohl aber durch eine cis - 9/10 - Doppelbindung im Falle des Oleylalkohols.
Durch die Bestimmung des TRÜBUNGSPUNKTES (78) gelingt eine Verdeutlichung des Einflusses einer Doppelbindung im lipophilen Tensidrest auf die grenzflächenaktiven Eigenschaften und damit eine Kennzeichnung des hydrophilen- lipophilen Verhältnisses im Tensidmolekül.
Die Bestimmungen wurden in wäßrigen 1 %igen Tensidlösungen vorgenommen; liegt der Trübungspunkt über 90 °C, so wird die Messung unter Zusatz von 5 % NaCl durchgeführt.
Dazu erwärmt man die Prüflösung unter ständigem Rühren bis zur deutlichen Trübung:
oberhalb einer bestimmten Temperatur reichen die Bindungskräfte der Wasserstoffbrücken nicht mehr aus, um die Wassermoleküle an den Ethersauerstoffen auch beim Erwärmen festzuhalten, so daß eine Phasentrennung, d.h. eine Trübung eintritt. Beim Abkühlen der Lösung verschwindet die Trübung reversibel und man bestimmt die Temperatur, bei der die Lösung wieder klar wird.

Tab. XIV: Bestimmung des Cloud point (Trübungspunkt) verschiedener Brij-Typen (Bestimmung nach DIN 53917 - Prüfung von Tensiden) (in °C)

	BRIJ 96 (A - 9610)	BRIJ 96 (A - 1321)	BRIJ 76	BRIJ 98
1) 1%ige wäßrige Lösung / Dispersion	60 - 60,5	60,5 - 61	71,2 - 72	> 100
2) 1%ige wäßrige Lösung / Dispersion + 5 % NaCl	47 - 47,5	47 - 47,5	58,5 - 59	85,5 - 89

So wurde für Brij 76 (71,2 - 72 °C) ein um etwa 10°C höherer Trübungspunkt

als für BRIJ 96 (60 - 61°C) gemessen; dies weist auf eine stärkere Hydrophilie des gesättigten Tensids hin. Analoge Ergebnisse wurden von SCHOTT (79) veröffentlicht.
Es wird deutlich, daß die alleinige Angabe des HLB-Wertes, der vom Hersteller für BRIJ 96 wie auch für BRIJ 76 mit 12,4 angegeben wird, nicht ausreicht, um die Hydrophilie von Tensiden hinreichend zu charakterisieren (81).

Mit dem Ergebnis der Trübungspunktbestimmung lassen sich die σ_{max}-Werte beider Tenside in Einklang bringen:
je hydrophober der lipophile Tensidrest ist, umso stärker ausgeprägt ist seine Grenzflächenaktivität.
Dieses Resultat äußert sich in den sehr niedrigen σ_{max}-Werten von 33,3 und 33,6 mN/m für BRIJ 96-Produkte gegenüber 38,5 mN/m für BRIJ 76.

Eine genaue Differenzierung der beiden BRIJ 96 - Chargen A-9610 und A-1321 ist dagegen mit der Trübungspunktmethode nicht möglich; wahrscheinlich ist hierfür die Empfindlichkeit der Methode nicht ausreichend.

9.1.2. KRITISCHE MIZELLBILDUNGSKONZENTRATION (cmc)

Abb. 47 demonstriert an BRIJ 96 (A-9610) und BRIJ 98, daß mit wachsender POE-kette und somit zunehmender Hydrophilie die cmc ansteigt.
Zu analogen Resultaten kommt LANGE (82) bei Untersuchungen an reinen, synthetisch hergestellten, monodispersen Dodecylpolyglycolethern sowie HSIAO (83) an einer Reihe von technisch ethoxylierten Tensiden.
Das bedeutet, daß der Übergang von Tensidmonomeren in mizellare Assoziate energetisch umso weniger begünstigt ist, je länger die hydrophile POE-Kette bzw. je größer die Wasserlöslichkeit ist.
Betrachtet man die σ/c-Kurven von BRIJ 96 und BRIJ 76, so stellt man fest, daß BRIJ 96, das mit dem durch eine cis-Doppelbindung gekennzeichneten Oleylalkohol über einen beweglicheren Kohlenwasserstoffrest verfügt, bereits bei niedrigeren Konzentrationen zur Mizellbildung befähigt ist als das gesättigte Analogon. Die über den Trübungspunkt festgestellte, im Vergleich zu BRIJ 96 stärkere Hydrophilie von BRIJ 76 erklärt die unterschiedlichen cmc-Werte.

Zur Bestätigung der cmc-Werte aus den σ/c-Kurven wurde zusätzlich die JODINE-

SOLUBILIZATION - METHODE nach ROSS und OLIVIER (84) durchgeführt, bei der die cmc-Werte insgesamt etwas niedriger liegen, in der Tendenz aber mit den Ergebnissen der Oberflächenspannungsmessungen übereinstimmen. (s.Tab. XV).

9.1.3. FLÄCHENBEDARFSWERT PRO TENSIDMOLEKÜL (A)

Aus der Steigung der σ/c-Kurven kann mit Hilfe der GIBBS'SCHEN ADSORPTIONS-GLEICHUNG für verdünnte Lösungen nichtionogener Stoffe bei Konzentrationen unterhalb der cmc der Platzbedarf einer Tensidmolekel in der Grenzfläche Lösung / Luft berechnet werden (82, 85)
Der Platzbedarf eines Tensidmoleküls in der Grenzfläche Lösung / Luft muß zwar nicht unbedingt der Fläche, die ein Tensidmolekül in der MIZELLOBERFLÄCHE belegt, entsprechen;
wie später noch anzuführende Untersuchungen aber zeigen werden, ist die Tendenz der Aussage durchaus auch auf mizellare Zustände übertragbar.

GIBBS'sche Gleichung

$$\text{Adsorption} \Gamma = -\frac{1}{R \cdot T} \cdot \frac{d\sigma}{d \ln c} \quad \left[\frac{mol}{cm^2}\right] \qquad \text{(Gleichung 3)}$$

R = Gaskonstante
T = Temperatur (23 °C)
$\frac{d\sigma}{dc}$ = Steigung der σ/c-Kurve im linearen Bereich unterhalb der CMC; sie wurde ermittelt über die Berechnung des Regressionskoeffizienten der einzelnen Meßpunkte.

Für die Meßtemperatur 23°C geht Gleichung 3) nach Einsetzen der Zahlenwerte über in

$$\Gamma = 0.176 \quad 10^{-10} \quad \frac{d\sigma}{d \ln c} \quad \left[\frac{mol}{cm^2}\right] \qquad \text{(Gleichung 4)}$$

Der Flächenbedarfswert A pro Tensidmolekül, das in der Grenzfläche Luft / Lösung adsorbiert ist, berechnet sich aus:

$$A = \frac{1}{\Gamma \cdot N_L} \quad (cm^2)$$ (Gleichung 5)

$$A = \frac{10^{16}}{\Gamma \cdot N_L} \quad (\text{Å}^2)$$ (Gleichung 6)

N_L = Loschmidt'sche Zahl

die Ergebnisse können Tab. XVI entnommen werden.

Der Flächenbedarfswert pro Tensidmolekül stellt angesichts des Polymerhomologengemisches der technisch ethoxylierten Tenside einen Durchschnittswert dar.
Untersuchungen an polyoxyethylierten Tensiden, die mit Hilfe aufwendiger Verfahren von den sehr niedrigethoxylierten und daher besonders stark grenzflächenaktiven Komponenten befreit worden waren, wiesen bezüglich des Flächenbedarfs und der cmc fast identische Werte auf wie Produkte mit "normaler" Polymerhomologenverteilung (86).

Betrachtet man zunächst die polyoxyethylierten Oleylalkohole, so wird deutlich, daß das hochethoxylierte BRIJ 98 (20 EO) einen höheren durchschnittlichen Flächenbedarf pro Tensidmolekül in der Grenzfläche Lösung / Luft beansprucht als die weniger hydrophilen BRIJ 96 - Substanzen. Bei einem unveränderten lipophilen Oleylrest muß also die längere POE-Kette einschließlich ihrer Hydrathülle in hohem Maße für den höheren Platzbedarf verantwortlich sein.
Daraus ist zu schließen, daß die hydratisierte POE-Kette in der Adsorptionsschicht keineswegs senkrecht zur Oberfläche hin ausgestreckt sein kann, sondern zu einem gewissen Maße geknäuelt sein muß (82, 83).

Der Flächenbedarfswert des gesättigten Stearylalkohols x 10 EO (Brij 76) liegt mit 45 Å^2 pro adsorbiertes Molekül etwas höher als der von BRIJ 96 - Typen (36,7 und 40,5 Å^2) und ist wohl auf die starre, unbeweglichere Kohlenwasserstoffkette zurückzuführen.

Tab.XV

Bestimmung der CMC aus den σ/C-Kurven sowie nach der jodine solubilization method

	Brij 98	Brij 96 (A-9610)	Brij 96 (A-1321)	Brij 76
Regressionskoeffizient	- 16.2433	- 25.5453	- 23.1762	- 20.8697
Korrelationskoeffizient	0.981608	0.99387	0.978083	0.990101
1. Punkt der Geraden (X/Y)	- 4.3/70.3835	- 4/70.2986	- 4/70.9461	- 3.699/68.7898
2. Punkt der Geraden (X/Y)	- 2.699/44.378	- 2.699/37.064	- 2.6989/40.7915	- 2.378/41.221
CMC aus den Oberflächenspannungs-/Konzentrationskurven	log - 2.55 (%) = $2.82 \cdot 10^{-3}$ (%)	log - 2.65 (%) = $2.24 \cdot 10^{-3}$ (%)	log - 2.50 (%) = $3.16 \cdot 10^{-3}$ (%)	log - 2.37 (%) = $4.27 \cdot 10^{-3}$ (%)
σ_{max}	40.5	33.3	33.6	38,5
CMC nach der Jodine solubilization methode von ROSS/OLIVIER	$1.5 \cdot 10^{-3}$ (%)	$1.2 \cdot 10^{-3}$ (%)	$2.1 \cdot 10^{-3}$ (%)	$3.5 \cdot 10^{-3}$ (%)

Tab. XVI :

Berechnung des Flächenbedarfs pro Tensidmolekül in der Grenzfläche Tensidlösung / Luft aus den σ/c-Kurven nach der GIBBS'SCHEN ADSORPTIONSGLEICHUNG

Tensid	$\frac{d\sigma}{d\log c}$ $\left[\frac{dyn}{cm}\right]$	Adsorption Γ $\left[\frac{Mol}{cm^2}\right]$	Fläche A pro adsorbiertes Molekül ($Å^2$)
Brij 98 (Oleylalkohol x 20 EO)	16.2433	$2.875 \cdot 10^{-10}$	57.7
Brij 96 (Oleylalkohol x 10 EO) (A-9610)	25.5453	$4.5215 \cdot 10^{-10}$	36.7
(A-1321)	23.1762	$4.1022 \cdot 10^{-10}$	40.5
Brij 76 (Stearylalkohol x 10 EO)	20.8697	$3.694 \cdot 10^{-10}$	45

VERGLEICH DER σ/c-KURVEN ZWEIER BRIJ 96 - HERSTELLUNGSCHARGEN MIT DEN CH.BEZ. A - 9610 UND A - 1321

Die UV- und HPLC-Untersuchungen der beiden Chargen führten zu dem Ergebnis, daß BRIJ 96 (A - 1321) einen größeren Anteil von höherethoxylierten Polymerhomologen bei einem gleichzeitig geringerem Anteil lipophiler Produkte enthält als BRIJ 96 (A - 9610).
σ_{max} ist bei Charge A - 9610 mit 33,3 mN/m zwar nur geringfügig niedriger als bei Charge A - 1321 mit 33,6 mN/m; dieses Ergebnis kann allerdings schlüssig auf den geringeren Anteil an besonders grenzflächenaktiven, kurzkettigen Ethoxylierungsprodukten bei einem gleichzeitig hohen Anteil langkettiger, hydrophiler Homologer zurückgeführt werden.
Aus den gleichen Gründen wurde für die Charge A - 1321 eine etwas höhere cmc und auch ein höherer durchschnittlicher Platzbedarf pro Tensidmolekül ermittelt als für die Charge A - 9610.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus den σ/c-Kurven

- σ_{max} : mit zunehmendem Ethoxylierungsgrad der POE-Oleylalkohole nimmt die Oberflächenaktivität ab;

- cmc : die cmc-Werte nehmen mit steigendem Ethoxylierungsgrad zu;

- A : die Flächenbedarfswerte pro Tensidmolekül werden mit steigendem Ethoxylierungsgrad größer;

- gesättigter POE-10-STEARYLETHER, der aufgrund des gesättigten KW-Restes bei Raumtemperatur in Wasser schlechter löslich ist als der ungesättigte POE-10-OLEYLETHER, ergab
  * höhere σ_{max}-Werte
  * höhere cmc
  * größerer Flächenbedarf pro Tensidmolekül

  als der ungesättigte POE-10-OLEYLETHER;

- BRIJ 96 der Chargenbezeichnung A-1321:
  der im Vergleich mit BRIJ 96 der Charge A-9610 größere Anteil an hydrophilen Polymerhomologen äußert sich in:
  * höheren σ_{max}-Werten
  * höheren cmc-Werten
  * größeren Flächenbedarfswerten

10. BESTIMMUNG DER MIZELLMOLEKULARGEWICHTE VON PRÄPARATEN DER PHASENGEBIETE L_1 BEI VERWENDUNG VON TENSIDKOMPONENTEN MIT UNTERSCHIEDLICHEM HLB-WERT

Den Messungen der Oberflächenspannung in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration konnten bereits einige wichtige Eigenschaften der Tenside entnommen werden; mit diesen Ergebnissen allein ist es jedoch nicht möglich, konkrete Aussagen über die tatsächlichen Mizellkennzahlen wie etwa das Mizellmolekulargewicht, die Aggregationszahl von Tensidmonomeren pro Mizelle oder aber die Mizellform abzuleiten. Gerade die Kenntnis dieser Parameter ist aber - nunmehr im Zusammenhang mit dem Platzbedarf der Moleküle in der Mizelloberfläche - von großer Bedeutung, will man an späterer Stelle etwa das Solubilisierungsvermögen von mizellaren Lösungen und Mikroemulsionsgelen oder das Auftreten bestimmter flüssigkristalliner Phasen in Dreikomponentendiagrammen in Abhängigkeit vom Tensid-HLB-Wert zu erklären versuchen.

LASERSTREULICHTMESSUNGEN, durchgeführt am Lehrstuhl für Physikalische Chemie der Universität Bayreuth, sollen zunächst Aufschluß über die Mizellmolekulargewichte sowie die Aggregationszahl der Tensidmonomeren in BINÄREN Tensid / Wasser - Systemen geben.

10.1. ZUR THEORIE DER LICHTSTREUUNG (87, 88, 89, 90, 91, 92)

Lichtwellen einer bestimmten Frequenz regen die Elektronen der Materie zu Schwingungen derselben Frequenz an; dabei verschieben sich positive und negative Ladungen der Materie gegeneinander, es resultieren induzierte Dipole. Ein schwingender Dipol sendet aber gleichfalls elektromagnetische Wellen, das Streulicht, aus, das dieselbe Wellenlänge wie das eingestrahlte Licht hat.

Die folgende Gleichung gilt für unendlich verdünnte Lösungen und ist die Basis für Molekulargewichtsbestimmungen nach der Streulichtmethode:

$$\frac{i_v}{I_{o,v}} = \frac{16\pi^4}{\lambda^4 \cdot r^2} \cdot \frac{4n_0^2}{N_L} \cdot \left(\frac{dn}{dc}\right)^2 \cdot c \cdot MG \cdot \cos^2 \theta$$

(Gleichung 7)

i_v = das von einem Volumenelement v gestreute Licht

$I_{o,v}$ = Primärintensität des linear polarisierten Lichts

n_0 = Brechungsindex des Lösungsmittels

λ = Wellenlänge des eingestrahlten Lichts

r = Abstand zwischen Beobachter und Dipol

N_L = Avogadro-Zahl

$\frac{dn}{dc}$ = Brechungsindexinkrement (Brechungsindex der Lösung in Abhängigkeit von c)

c = Gewichtskonzentration der Lösung

MG = Molekulargewicht der streuenden Teilchen

θ = Winkel zwischen Primärstrahl und Streulichtrichtung (Streuwinkel)

Zieht man die Konstanten der Gleichung 7) zu einer einzigen Konstanten K zusammen, so erhält man:

Die Größe $\frac{i_v \cdot r^2}{I_{o,v} \cdot \cos^2 \theta}$ bezeichnet man als Rayleigh-Verhältnis R_θ.

(Gleichung 8)

$$R_\theta = K \cdot c \cdot MG \quad \text{(Gl.9) oder} \quad \frac{K \cdot c}{R_\theta} = \frac{1}{MG} \quad \text{(GL.10)}$$

Zur Errechnung der Mizellmolekulargewichte wurde die folgende Formel verwendet:

$$MG = \frac{R_\theta}{K \cdot c}$$

(Gleichung 10a)

In erster Näherung ist die Streulichtintensität somit proportional dem Molekulargewicht der streuenden Teilchen.

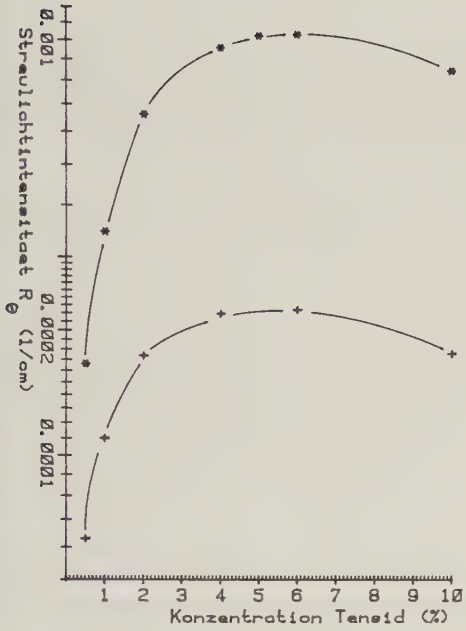
Voraussetzung ist dabei, daß keine Wechselwirkungen zwischen den Teilchen auftreten und die Teilchendimension kleiner $\lambda/20$ ist.
Experimentell wird allerdings meist beobachtet, daß $k \cdot c / R_\theta$ nicht konstant ist, sondern von der Einwaagekonzentration abhängt. Für höhere Konzentrationen in einem System isotroper kleiner Teilchen sind die Teilchen nicht mehr so weit voneinander getrennt, daß sie als unabhängige "Streuer" angesehen werden können.
Wegen intermolekularer Interferenzen der Teilchen aufgrund ihrer thermischen Bewegung sowie aufgrund von Konzentrationsschwankungen ist die gemessene Streulichtintensität häufig niedriger als die zu erwartende Summe der Einzelintensitäten. Daher werden zur Bestimmung des Molekulargewichts Messungen bei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt und das Molekulargewicht für c gegen 0 extrapoliert.

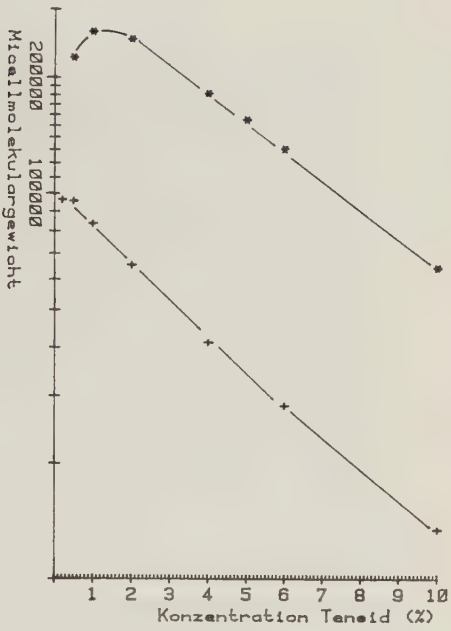
10.2. STREULICHTMESSUNGEN AN BINÄREN TENSID / WASSER - SYSTEMEN

Abb. 48a ist zu entnehmen, daß die Lösung von BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) deutlich höhere Streulichtintensitäten in Abhängigkeit von der Konzentration c ergibt als der doppelt so stark ethoxylierte POE-20-OLEYLETHER in Form von BRIJ 98; es fällt auf, daß R_θ bis zu Konzentrationen von 6 bzw. 10% für BRIJ 98 bzw. BRIJ 96 hin ansteigt, um bei weiterer Konzentrationserhöhung bis auf 15 % wieder abzunehmen. Diese Beobachtung kann mit den im theoretischen Teil beschriebenen intermolekularen Wechselwirkungen der Teilchen in konzentrierten Lösungen, den sog. destruktiven Interferenzen (91) erklärt werden, die natürlich auch für die konzentrationsabhängigen Mizellmolekulargewichte keinen linearen Verlauf zulassen; so wurde bei steigenden Tensidkonzentrationen eine rasche Abnahme der Mizellmolekulargewichte festgestellt. Lediglich bis zu Konzentrationen von max. 2 % wird ein linearer Verlauf der Streulichtintensitäten festgestellt (Abb. 48b).

Aus diesem Grund beziehen sich sämtliche Angaben zu den Mizellmolekulargewichten auf Präparate mit einem TENSIDANTEIL VON 1 %.

Für den mit 20 Mol EO umgesetzten Oleylalkohol (BRIJ 98) berechnet sich ein Mizellmolekulargewicht von 96 600, das damit um etwa 2/3 niedriger liegt als das Mizellmolekulargewicht der BRIJ 96-Mizellen mit 263 100. Unter Zugrundelegung einer Monomeren-Molmasse von 1148,5 für BRIJ 98 sowie 708,5 für BRIJ 96 errechnen sich Aggregationszahlen von 84 für BRIJ 98 sowie 371 für BRIJ 96 pro Mi-





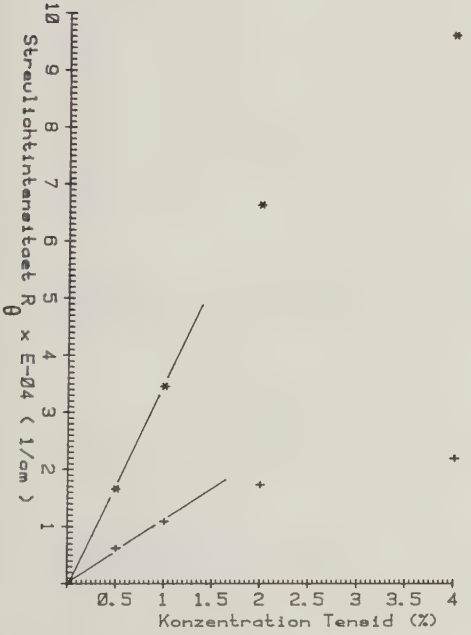


Abb. 48a) Streulichtuntersuchungen an binären Tensid/Wasser-Systemen

\+ + + BRIJ 98 / WASSER

* * * BRIJ 96 / WASSER

Abb.48b) Linearer Bereich der Streulichtmessungen von Abb.48a)

zelle.
Es ist also festzustellen, daß eine Verlängerung der POE-Kette im Tensidmolekül bei konstantem lipophilen Rest zu einer Verringerung des Mizellmolekulargewichts sowie der Aggregationszahl führt.

Diese allgemeingültige Aussage wurde bereits von mehreren Autoren (93, 94, 95, 96, 97) für unterschiedliche POE-Alkylether-Tenside, aber beispielsweise auch für polyoxyethylierte Phenolderivate (98) belegt und gilt sowohl für synthetisch hergestellte monodisperse wie auch für technisch ethoxylierte Substanzen.

Für den beschriebenen Effekt kann einerseits die stärkere Hydrophilie und damit verstärkte Affinität langer POE-Ketten zu Wasser verantwortlich gemacht werden, die - wie bereits dargelegt - auch zu einer Erhöhung der cmc führt. Daneben müssen freilich auch geometrische Faktoren, die die Packung der Monomeren in den Mizellen beeinflussen, berücksichtigt werden (99).
In diesem Zusammenhang soll nochmals auf die aus den σ/c-Kurven berechneten Flächenbedarfswerte pro Tensidmolekül verwiesen werden:
für BRIJ 98 wurde pro Tensidmolekül in der Grenzfläche Wasser / Luft eine Fläche von 57,7 $Å^2$ ermittelt; ein BRIJ 96-Molekül (Ch.Bez. A - 9610: diese Substanz wurde für alle Streulichtuntersuchungen verwendet !) benötigt dagegen durchschnittlich 36,7 $Å^2$ und damit nur etwa 2 / 3 der von BRIJ 98 belegten Fläche.
Bei einem gleichen lipophilen Rest muß somit für die Differenz die unterschiedlich lange POE-Kette verantwortlich gemacht werden. Diese POE-Ketten können nach dem bisher dargelegten nicht in gestreckter Form vorliegen, sondern müssen eine knäuelartige bis spiralenförmige Struktur annehmen (95).
Dieses Postulat konnte von ELWORTHY und MACFARLANE (97) durch eine Bestimmung des mizellaren Volumens von gesättigten C_{16}-Alkoholen mit unterschiedlichem Ethoxylierungsgrad experimentell belegt werden:
es zeigte sich, daß die Radien der Mizellen weitaus kleiner sind als die berechnete Länge eines gestreckten Monomeren (z.B. beträgt der Mizellradius von $C_{16}E_{22}$ 48 Å ; ein langgestrecktes Monomer dagegen besitzt eine Länge von 101 Å !).

Die experimentell bestimmten Werte des Flächenbedarfs in der Grenzfläche wäßrige Tensidlösung / Luft können dagegen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse der Mizelloberflächen übertragen werden.
Untersuchungen von BECHER (93) über den Flächenbedarf von polyoxyethylierten Laurylethern sowohl in der Mizelloberfläche als auch in der Grenzfläche Lösung / Luft kann man jedoch entnehmen, daß der Platzbedarf der Tensidmoleküle in beiden Fällen mit steigendem Ethoxylierungsgrad zunimmt.

Deshalb kann zumindest qualitativ ein Zusammenhang zwischen der Assoziationszahl von Monomeren pro Mizelle sowie dem Platzbedarf, berechnet aus den Oberflächenspannungs- / Konzentrationskurven, hergestellt werden:

je größer der Platzbedarf pro Tensidmolekül ist, um so kleiner wird die Aggregationszahl und damit das Mizellmolekulargewicht der Assoziate.

Neben dem Einfluß der POE-Kettenlänge auf die Mizellparameter soll nun kurz die Bedeutung des lipophilen Tensidrestes und insbesondere der cis-Doppelbindung diskutiert werden; Streulichtmessungen an dem von mir auch verwendeten BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) konnten im entsprechenden Konzentrationsbereich nicht durchgeführt werden, da die Löslichkeit dieser Substanz bei Raumtemperatur sehr gering ist (unter 0,1 %).
In Untersuchungen von ARNASON und ELWORTHY (100) werden die mizellaren Eigenschaften eines polyoxyethylierten gesättigten Behenylalkohols (BE_{21}) mit denen des einfach ungesättigten Erucylalkohols (ErE_{24}) verglichen:
ErE_{24} bildet Mizellen aus, deren Größe nur etwa ein Drittel der Assoziate beträgt, die mit dem analogen gesättigten Tensid hergestellt wurden. Gleichzeitig verfügt die ungesättigte Verbindung aber über ein höheres Solubilisierungsvermögen. Diese Ergebnisse werden auf die unterschiedlichen Packungsverhältnisse im Mizellkern sowie die unterschiedliche Beweglichkeit der Kohlenwasserstoffketten zurückgeführt.

Ähnliche Verhältnisse dürften auch für polyoxyethylierte Stearyl- bzw. Oleylalkohole gelten.

Zusammenfassung der Streulichtuntersuchung an binären Tensid/Wasser-Systemen, ausgeführt an BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) und BRIJ 96(POE-10-OLEYLETHER) :

- mit steigendem Ethoxylierungsgrad der Tenside werden kleinere Mizellen von geringerem Mizellmolekulargewicht aus weniger Monomeren (geringere Assoziationszahl) gebildet.

10.3. ABHÄNGIGKEIT DES MIZELLMOLEKULARGEWICHTES NICHTIONISCHER TENSIDE VON DER TEMPERATUR, DARGESTELLT AM BEISPIEL EINER 4 %IGEN BRIJ 96-LÖSUNG

Der Einfluß der Meßtemperatur auf die Streulichtintensität sowie das Mizellmolekulargewicht soll anhand von Messungen einer 4 %igen Brij 96 - Lösung bei 20, 25 und 30 °C demonstriert werden:
Abb. 49 zeigt im untersuchten Temperaturbereich einen raschen Anstieg des Mizellmolekulargewichts von ca. 115 000 bei 20°C auf ca. 270 000 bei 30 °C, d.h. auf den etwa 2 1/2 - fachen Wert.

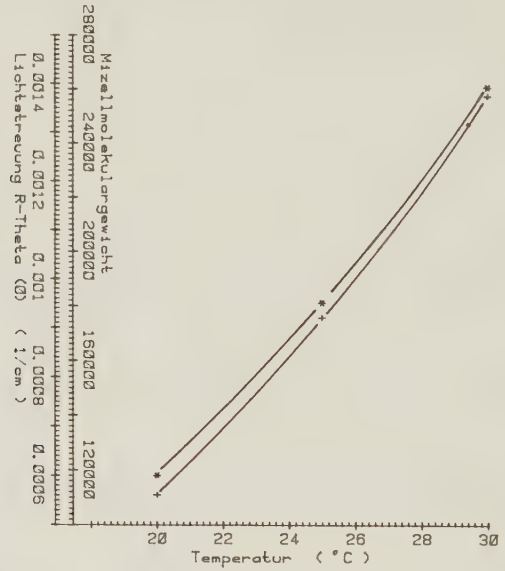


Abb. 49 Abhängigkeit der Lichtstreuung bzw. des Mizellmolekulargewichts von der Temperatur (Prüflösung: 4 %ige wäßrige BRIJ 96 - Lösung)

--* Streulichtintensität R_θ

+-+-+ Mizellmolekulargewicht

Dieses Ergebnis kann folgendermaßen erklärt werden:
die Zunahme des Mizellmolekulargewichts und damit der Mizellgröße nichtionischer Tenside ist zum einen auf die durch Dehydratation der hydrophilen POE-Ether-Bindungen bedingte, gesteigerte Hydrophobie der Tensidmonomeren zurückzuführen; zum anderen beeinflussen geometrische Unterschiede der POE-Ketten bei

verschiedenen Temperaturen die Packungsweise der Monomeren.
Somit werden die Mizellen bei zunehmender Temperatur stetig größer, bevor am Trübungspunkt der Emulgator aus der bis dahin isotrop und transparent erscheinenden Lösung ausfällt und eine reversible Trennung in eine tensidreiche und tensidarme Phase auftritt (79, 97, 99, 101, 102, 103, 104).

10.4. STREULICHTMESSUNGEN AN TERNÄREN TENSID / PARAFFIN / WASSER - SYSTEMEN DER PHASEN L_1 MIT FLÜSSIGEM PARAFFIN ALS ÖLKOMPONENTE

Die charakteristischen Eigenschaften wäßriger mizellarer Systeme spielen auch für das Solubilisierungsvermögen nichtionischer Tenside für apolare Substanzen wie etwa dickflüssiges Paraffin eine wichtige Rolle:
wie den Dreikomponentendiagrammen (Abb. 13,14,17,19) zu entnehmen ist, verringert sich die Solubilisierungskapazität wasserlöslicher nichtionischer Tenside für Paraffin mit zunehmender POE-Kettenlänge bzw. steigendem HLB-Wert von BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 über BRIJ 96, BRIJ 98 / 92 = 9 / 1 nach BRIJ 98; diese Aussage trifft sowohl für die flüssige Phase L_1 als auch für die eng verwandte Gelphase G zu.

10.4.1. AUSFÜHRUNG DER SOLUBILISIERUNGSVERSUCHE FÜR PHASE L_1 UND G

Zur Herstellung flüssiger Solubilisate der Phase L_1 wurden zu einem konstanten Tensidanteil von 16 % steigende Mengen Paraffin zugefügt; die Tensid / Paraffin-Gemische wurden auf die entsprechenden Herstellungstemperaturen für Mikroemulsionsgele von ca. 70 - 110 °C (s. Kap.6, Tab. XIII auf S. 70) erhitzt und mit heißem Wasser zu 100 % ergänzt.
Die maximale Solubilisierungskapazität wurde unter visueller Beurteilung auf ± 0,2 % Paraffinanteil festgelegt und der resultierende Punkt im Dreikomponentendiagramm mit dem Punkt "Wasser 100%" verbunden, um das maximale Tensid/Öl - Verhältnis auszudrücken (s.Abb. 13,14,17,19).
Bei der beschriebenen Herstellungsmethode für flüssige Solubilisate handelt es sich wiederum um den unter 3.1 (s.S. 18)beschriebenen Inversionsprozeß. Mit Hilfe dieser Methode konnte eine sehr rasche Einstellung eines thermodynamischen Gleichgewichtszustandes erreicht werden.

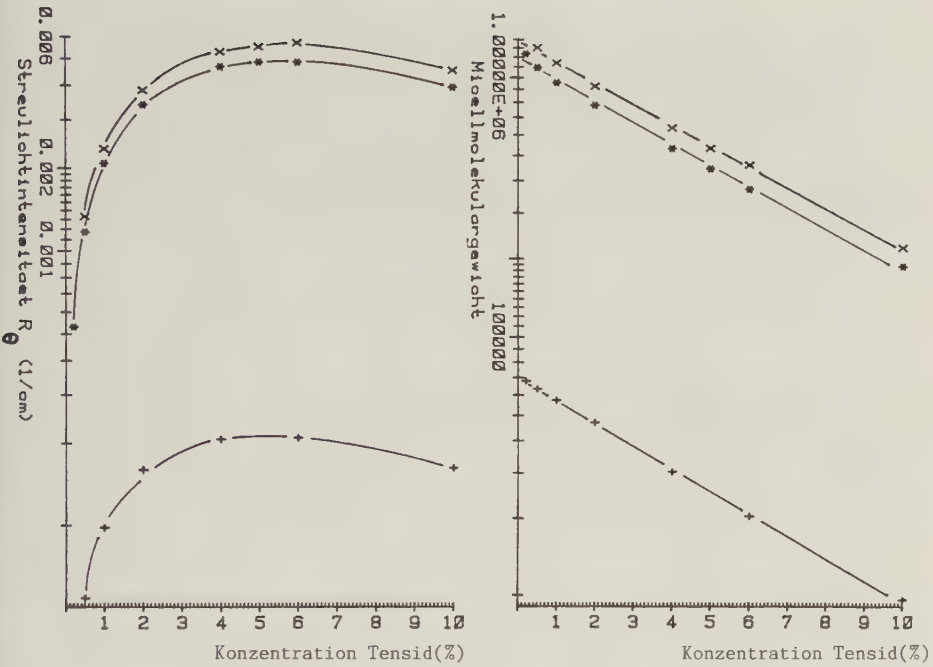
Zunächst war eine andere Solubilisierungsmethode - allerdings mit geringerem Erfolg - durchgeführt worden:
eine 15 %ige wäßrige Tensidlösung wurde vorgelegt, die entsprechende Menge der Ölphase zugegeben und die Mischung bei Temperaturen von 70 bis 95 °C - je nach Tensid-HLB-Wert - bis zu 30 min. lang in Schraubdeckelgläsern auf dem Magnetrührer homogenisiert. In allen Fällen resultierten, verglichen mit der Inversionsmethode, scheinbar sehr viel niedrigere Solubilisierungskapazitäten; offensichtlich wäre für diese Solubilisierungstechnik eine ungleich längere Zeit bis zu einer echten Gleichgewichtseinstellung, d.h. analogen Ergebnissen wie aus dem Inversionsverfahren,notwendig (99).
Im Folgenden soll untersucht werden, inwieweit die Solubilisierung von apolarem flüssigen Paraffin die bisher bekannten Eigenschaften der binären mizellaren Lösungen beeinflußt und eventuell verändert.

10.4.2. ERGEBNISSE DER STREULICHTMESSUNGEN AN TENSID / PARAFFIN / WASSER - SYSTEMEN

Abb. 50a) zeigt die Streulichtintensitäten R_θ sowie die Mizellmolekulargewichte der flüssigen L_1 - Präparate:
man kann entnehmen, daß die Systeme mit BRIJ 96 sowie BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1, die flüssiges Paraffin in einem Tensid- / Paraffin - Verhältnis von 2 / 1 enthalten, bedeutend höhere Mizellmolekulargewichte ergeben als die entsprechenden binären Tensid / Wasser - Mischungen (vgl. Abb. 48a); die höchsten Molekulargewichtswerte wurden für das System mit dem BRIJ 96 / OLEYL - ALKOHOL - Mischtensid ermittelt.
Dagegen liegen die Mizellmolekulargewichte der BRIJ 98 / PARAFFIN / WASSER - Mischungen mit einem Tensid / Paraffin - Verhältnis von 9 / 1 noch unter denen der binären BRIJ 98 / WASSER - Mischungen.

Wie sind diese Ergebnisse zu erklären ?

Den Dreikomponentendiagrammen in Abb. 13,14, 17 und 19 konnte bereits entnommen werden, daß die maximale Solubilisierungskapazität der L_1 - und der G - Phase von der POE-Kettenlänge der verwendeten Tenside abhängt.
Es gilt also: mit abnehmender Hydrophilie des Tensids bzw. mit abnehmender POE-Kettenlänge werden immer größere Mizellen formiert, die immer größere Mengen an Ölphase aufzunehmen imstande sind.
Die Aufnahme einer lipophilen Komponente in die Mizellen führt dabei zu einer



\+ + + BRIJ 98/Paraffin/Wasser (Tensid/Öl = 9/1)

* * * BRIJ 96/Paraffin/Wasser (Tensid/Öl = 2/1)

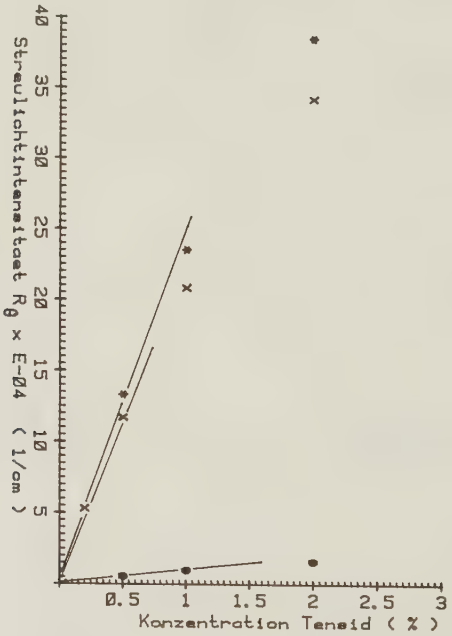
x x x BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 /Paraffin/Wasser (Tensid/Öl = 2/1)

Abb. 50a) Streulichtuntersuchungen an ternären Tensid/Paraffin/Wasser-Systemen

Erhöhung des Mizellmolekulargewichts und damit auch zu einem Anstieg der Anzahl von Tensidmolekülen pro Mizelle: indem nämlich das Volumen des lipophilen Mizellkerns durch den Einbau eines apolaren Additivs vergrößert wird, sind mehr Tensidmoleküle erforderlich, um die gleichzeitig anwachsende Oberfläche der Mizelle auszubilden. Bei einem konstanten Tensidgehalt befindet sich schließlich eine geringere Zahl nunmehr größerer, gequollener Mizellen im Solubilisat(99).

Es wird daher verständlich, daß im Falle der BRIJ 96 / Paraffin / Wasser - Systeme, die ein Tensid / Paraffin - Verhältnis von 2 / 1 aufweisen, ein starker Anstieg des Mizellmolekulargewichts zu beobachten ist.
Wird nun anstelle von reinem BRIJ 96 eine Tensidmischung aus BRIJ 96 und OLEYLALKOHOL im Verhältnis 9 / 1 verwendet, so kann den Dreikomponentendiagrammen

(Abb. 13,14,17, 19) zufolge die Solubilisierungskapazität noch weiter erhöht werden; dieser Befund geht den Streulichtuntersuchungen zufolge mit einer weiteren Erhöhung der Mizellmolekulargewichte einher.
Qualitativ läßt sich dieses Ergebnis so erklären, daß durch die Zugabe des Cotensids OLEYLALKOHOL die Grenzflächenspannung der Mizellen weiter erniedrigt wird und dadurch die Solubilisierungskapazität für apolares Paraffin erhöht wird.



•-•-•	BRIJ 98/Paraffin/Wasser	(Tensid/Öl = 9/1)
x-x-x	BRIJ 96/Paraffin/Wasser	(Tensid/Öl = 9/1)
--*	BRIJ 96/OLEYLALKOHOL=9/1 /Paraffin/Wasser	(Tensid/Öl = 2/1)

Abb. 50b) Linearer Bereich der Streulichtmessungen an ternären Tensid/Paraffin/Wasser - Systemen

Ganz anders verhält sich gemäß Abb. 50 a)und 50 b) die ternäre BRIJ 98 / Paraffin / Wasser - Mischung im Vergleich zu den dazugehörigen binären Lösungen (s. Abb 48a und 48b): die Mizellmolekulargewichte des Solubilisats mit einem Tensid / Öl - Verhältnis von 9 / 1 liegen bei niedrigeren Werten als die entsprechenden mizellaren BRIJ 98 - Lösungen.
Diese Beobachtung beschränkt sich allerdings nicht nur auf das hochethoxylierte BRIJ 98,sondern sie wird auch beim weniger hydrophilen BRIJ 96 festgestellt,

sieht man sich die Ergebnisse der Lichtstreuung für eine 1%ige BRIJ 96 - Lösung an, der in steigenden Mengen dickflüssiges Paraffin zusolubilisiert wird (Abb. 51):

so nimmt das Mizellmolekulargewicht bei Zugabe von o,1 % Paraffin von zunächst 263 100 (binäre Lösung) auf 200 000 ab. Diese Reduzierung des Mizellmolekulargewichts der ternären BRIJ 96 - Solubilisate liegt in derselben Größenordnung, in der sich das ternäre BRIJ 98 / Paraffin / Wasser -Gemisch im Mizellmolekulargewicht von der binären mizellaren Lösung unterscheidet (s. Abb. 48a, 48b und 50a, 50b !).
Der niedrigere Verlauf der BRIJ 98 / Paraffin / Wasser - Kurve ist deshalb lediglich durch das niedrigere Tensid / Öl - Verhältnis , verglichen mit den Systemen BRIJ 96 / Paraffin / Wasser und BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / Paraffin / Wasser (Tensid / Öl - Verhältnisse von jeweils 2 / 1 !), bedingt.

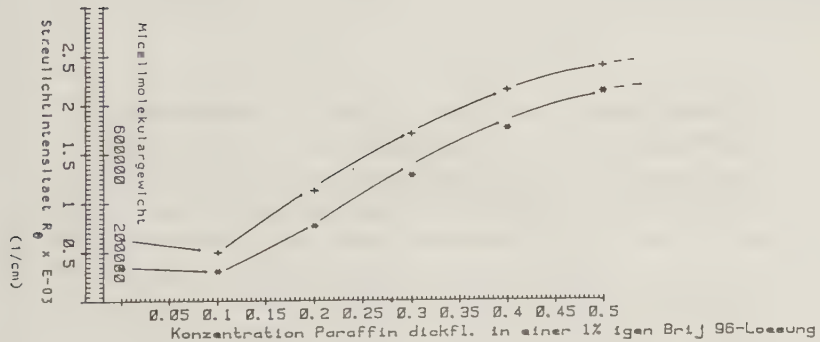


Abb. 51 Solubilisierung von Paraffin in einer 1proz. Brij 96-Lösung (Streulichtuntersuchung)

+—+—+ Streulichtintensität R_θ

——* Mizellmolekulargewicht

Wie aber ist diese Mizellmolekulargewichtsabnahme bei einer Zugabe sehr kleiner Paraffinmengen zu erklären ?

Dieses Resultat beruht möglicherweise auf der Verwendung technisch hergestellter, polymerhomologer EO-Addukte; in deren Mizellen, gebildet aus den höherethoxylierten, wasserlöslichen Produkten, müssen die kürzerkettigen und schlecht wasserlöslichen Komponenten (vgl. unter UV-, HPLV-Untersuchungen in Kap. 4.2 und 4.3) solubilisiert werden, damit eine klare Lösung des gesamten Tensids gewährleistet ist. Dabei ist zu beachten, daß sich diese kürzerkettigen grenzflächenaktiven Addukte nicht im Kern der Mizellen, sondern in der Palisadenschicht, d.h. in der Grenzfläche zum Wasser aufhalten.
Gibt man nun eine geringe Menge (unter 1 %) eines apolaren Paraffins hinzu, so wird dieses im Kern der Mizellen solubilisiert. Man kann nun postulieren, daß durch nunmehr stärkere lipophile Wechselwirkungen im Mizellkern, ausgelöst durch das integrierte Paraffin, zunächst eine "Schrumpfung" der Mizellen stattfindet. Wird aber schließlich die Menge an Paraffin gesteigert, so ist - wie zu erwarten - eine rasche Mizellmolekulargewichtszunahme zu beobachten, da nunmehr die Volumenexpansion des Mizellkerns überwiegt.

Ein ähnliches Phänomen wurde bereits bei der Betrachtung des Dreikomponentendiagramms BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN / WASSER diskutiert.

In Untersuchungen von NAKAGAWA et al. (103, 105), für die synthetisch hergestellte monodisperse Tenside vom POE-Alkylether-Typ verwendet wurden, ist dagegen bereits für die Solubilisierung geringer Mengen n-Decans ein Anstieg des Mizellmolekulargewichts beschrieben; dieses Resultat deutet auf ein etwas unterschiedliches Verhalten der technisch ethoxylierten Tenside hin.

Tab. XVII : Zusammenfassende Übersicht über die Mizellmolekulargewichte von Tensid/Wasser- und Tensid/Paraffin/Wasser - Systemen bei einem Tensidgehalt von 1 %

	Mizellmolekulargewichte bei 25°C
BRIJ 98 / Wasser	83 920
BRIJ 98 / Paraffin / Wasser (Tensid/Öl = 9/1)	57 350
BRIJ 96 / Wasser	263 100
BRIJ 96 / Paraffin / Wasser (Tensid/Öl = 2/1)	957 900
BRIJ 96/OLEYLALKOHOL=9/1/Paraffin /Wasser (Tensid/Öl = 2/1)	1 137 000

Den Streulichtuntersuchungen, durchgeführt an binären, ternären und quaternären Systemen der Phasengebiete L_1 aus unterschiedlichen Dreikomponentendiagrammen (Abb. 13,14,17,19) sind wertvolle Aussagen über die Größe ölfreier und ölhaltiger Assoziate zu entnehmen; dabei konnte eine deutliche Abhängigkeit der Mizellgröße vom Tensid-HLB-Wert festgestellt werden.
Allerdings können konkrete und beweiskräftige Aussagen über die Assoziatform nicht gemacht werden ;
gerade diese Erkenntnis wäre jedoch für die Aufklärung der Struktur der isotropen transparenten Gelphase G, die sich stets in unmittelbarer Nachbarschaft der untersuchten Phasengebiete L_1 befindet, von großer Bedeutung, da man sich immer noch nicht völlig im Klaren ist, welche Form den gerüstbildenden Assoziaten - Kugel, Zylinder oder Scheibchen (13,17) - wohl zugrunde liegen mag.

In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluß der Tensid-Hydrophilie auf die Assoziatform zu prüfen.

Eine Möglichkeit zur Klärung dieser Fragen bietet die ELEKTRODOPPELBRECHUNG.

11. UNTERSUCHUNG DER ASSOZIATFORM IN BINÄREN UND TERNÄREN PROBEN DER PHASENGEBIETE L_1 MIT HILFE DER ELEKTRODOPPELBRECHUNG

Die Messungen wurden am Lehrstuhl für Physikalische Chemie der Universität Bayreuth durchgeführt.

11.1. ZUR THEORIE DER ELEKTRODOPPELBRECHUNG (KERR - EFFEKT) (106,107,108,109)

Die künstliche Doppelbrechung kolloidaler Lösungen beruht auf der Orientierung gelöster Teilchen und Assoziate durch äußere Kräfte wie beispielsweise ein elektrisches Feld E. Es ist verständlich, daß sich nur anisometrische , d.h. von der Kugelgestalt abweichende Teilchen in Richtung eines elektrischen Feldes ausrichten lassen.
Für niedrige Werte der elektrischen Feldstärke E gilt das KERR'SCHE GESETZ:

$$\Delta n = B \cdot n \cdot E^2$$

Gleichung 11

Δn = Elektrodoppelbrechung
B = Kerr-Konstante
n = mittlerer Brechungsindex
E = elektrische Feldstärke

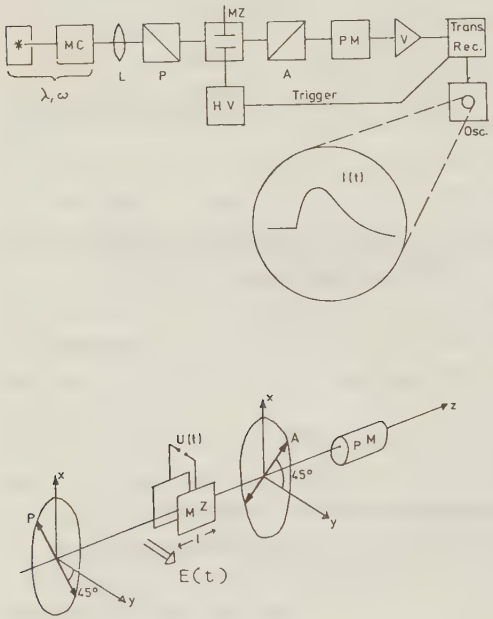
Als SPEZIFISCHE KERR-KONSTANTE B_{spez} bezeichnet man:

$$B_{spez} = \frac{B}{c}$$

B = Kerr-Konstante
c = Konzentration der Lösung (g/l)

(Gleichung 12)

MEßANORDNUNG, DURCHFÜHRUNG UND BERECHNUNG



Bedeutung der verwendeten Symbole:

*	Lichtquelle
MC	Monochromator
L	Abbildungssystem
P	Polarisator
MZ	Meßzelle
HV	Hochspannungsimpulsgeber
A	Analysator
PM	Photomultiplier
V	Verstärker
TR	Transienten-Recorder
Osc	Oszillograph
I(t)	Meßkurve
E(t)	Feldrichtung
z	Lichtstrahl

Abb. 52 Apparatur zur Bestimmung der Elektrodoppelbrechung (nach H. HOFFMANN et al. (110))

Man bringt das auf Doppelbrechung zu untersuchende Medium zwischen zwei gekreuzte Polarisatoren P und A, wobei die Polarisationsrichtung von P so gewählt ist, daß sie mit der Richtung des angelegten elektrischen Feldes einen Winkel von 45 ° bildet. Das durch den Polarisator P einfallende linear polarisierte Licht läßt sich in zwei gleichgroße und beim Eintritt in das Untersuchungsmedium gleichphasige linearpolarisierte und senkrecht aufeinanderstehende Komponenten $E_{\parallel}$ und $E_{\perp}$ zerlegen: eine parallel zur Richtung des elektrischen Feldes ($E_{\parallel}$), die andere senkrecht zur Richtung des elektrischen Feldes ($E_{\perp}$).

Liegen in der Untersuchungslösung anisometrische Aggregate vor, die im elektrischen Feld orientiert werden können, so wird die Lösung doppelbrechend, d.h. es resultieren zwei unterschiedliche Brechungsindices für $E_{\parallel}$ und $E_{\perp}$. Aus diesem Grund durchlaufen die zunächst gleichphasigen Lichtwellen das Medium mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und sind beim Austritt aus dem doppelbrechenden Medium um den Winkel δ phasenverschoben:
das Licht ist elliptisch polarisiert.
Die Intensität I nach dem Analysator wird mit einem Photodetektor gemessen:

$$I = I_o \cdot \sin^2\left(\frac{\delta}{2}\right)$$

(Gleichung 13)

I_o = Intensität, die auf den Detektor fällt, wenn A und P parallel stehen (Primärintensität)
I = Meßsignal-Intensität nach Doppelbrechung
δ = Phasenverschiebung (Winkel der Phasenverschiebung)

Die Elektrodoppelbrechung $\Delta n = (n_{\parallel} - n_{\perp})$ wird berechnet aus:

$$\delta = \frac{2\pi \cdot l}{\lambda} \cdot \Delta n$$

(Gleichung 14)

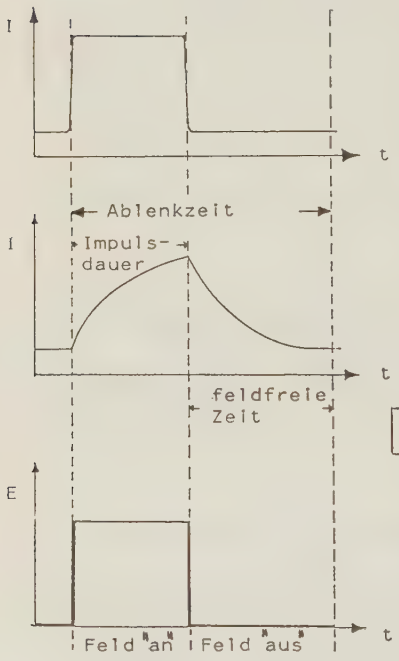
l = Dicke des doppelbrechenden Mediums (Länge der Meßküvette)
λ = Vakuumwellenlänge der verwendeten Strahlung

o d e r aus:

$$\Delta n = \frac{\lambda}{\pi \cdot l} \arcsin\sqrt{\frac{I}{I_o}}$$

(Gleichung 15)

Die Untersuchung der Elektrodoppelbrechung wurde mit gepulsten, rechteckförmigen Feldern durchgeführt; von Vorteil ist hierbei, daß bei genügend kurzen Impulszeiten (100 µs) die Lösung am wenigsten durch Aufheiz- und Elektrolyseprozesse belastet wird.
Ferner nimmt die Relaxation der Doppelbrechung nach dem Abschalten des Feldes einen besonders einfachen Verlauf an:
das Abklingen der Elektrodoppelbrechung erfolgt nach einer einzigen Exponentialfunktion (Gleichung 16).



a) Kurvenverlauf der Elektrodoppelbrechung bei
- Brij 96/Paraffin/Wasser - und
- Brij 96/Oleylalkohol = 9/1/ Paraffin/Wasser - Systemen

b) typischer Kurvenverlauf der Elektrodoppelbrechung bei Vorliegen anisometrischer Teilchen

Gleichung 16

$$\Delta n\,(t) = \Delta n_o \quad \exp \quad (-t/\tau_n)$$

$\Delta n(t)$ = Abklingen der Doppelbrechung nach dem Abschalten des Feldes

Δn_o = Doppelbrechung zum Zeitpunkt des Abschaltens des Feldes (t = 0)

t = Zeit

τ_n = Relaxationszeit

Abb. 53 : Kurvenverlauf der Elektrodoppelbrechung

Bei der Messung der Elektrodoppelbrechung handelt es sich somit meist um RELAXATIONSMESSUNGEN:
das System wird durch ein äußeres Feld gestört und man beobachtet nun die Wiederannäherung an den Gleichgewichtszustand.

Über die Beziehung $\tau_n = \frac{1}{6\,D}$ und die Berechnung einer Rotationsdiffusionskonstanten D lassen sich Aussagen über die Teilchenlänge l, die Teilchenform und das Achsenverhältnis anisometrischer Teilchen machen.

11.2. ERGEBNISSE DER ELEKTRODOPPELBRECHUNGSMESSUNGEN

Ta. XVIII	keine Doppelbrechung Wasser	deutliche Doppelbrechung*	keine Relaxationszeit (< 1µs)	Relaxationszeit (>1 µs)
BRIJ 98 / Wasser = 20/80	●		●	
BRIJ 98 / Paraffin / Wasser = 18/2/80	●		●	
BRIJ 96 / Wasser = 20/80	●	(Amplit.3)	●	
BRIJ 96 / Paraffin / Wasser = 20/10/70		● (Amplit.7)	●	
BRIJ 96/OLEYLALKOHOL=9/1 / Paraffin / Wasser = 20/10/70		●	●	

* bei 1500 V, Verstärkung = 2V, Filter 1%

Für die Lösungen von BRIJ 98 und BRIJ 96 in Wasser sowie für das System BRIJ 98 / PARAFFIN / WASSER = 18/2/80 konnten weder eine elektrische Doppelbrechung größer als die von Wasser noch Orientierungseffekte (> 1µs) festgestellt werden, so daß man für diese Proben eine eindeutige sphärische Kugelform der Partikel annehmen kann.

Dagegen konnte bei den Lösungen von BRIJ 96 und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1, in die flüssiges Paraffin in einem Tensid / Öl - Verhältnis von 2 / 1 solubilisiert wurde, eine deutliche Doppelbrechung bei allerdings sehr kurzen Orientierungszeiten von unter 1µs , die damit unter der Totzeit der Meßapparatur liegen, festgestellt werden.

Für diese beiden letztgenannten Systeme wurden zur Ermittlung der Kerrkonstanten B und B_{spez} Verdünnungsreihen mit 1, 5, 10 und 20 % Tensidkonzentration bei einem gleichbleibenden Tensid / Öl - Verhältnis von 2 / 1 hergestellt und die Elektrodoppelbrechung Δn für E = 400 - 2500 V ermittelt.

Die Kerr-Konstante B kann aus der Steigung des linearen Abschnitts der $\Delta n / E^2$ - Kurven (Abb. 54 und 55) für die jeweilige Lösung berechnet werden.

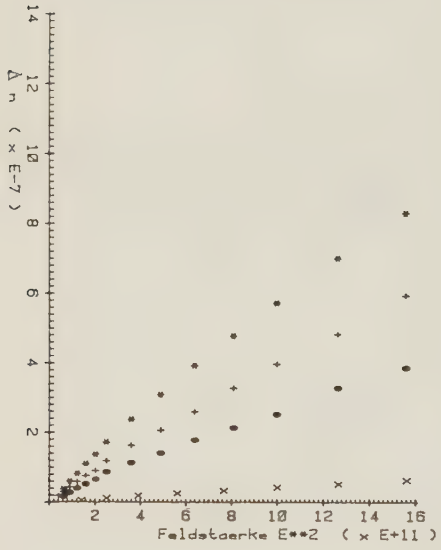


Abb. 54

Elektrodoppelbrechung von Brij 96/Paraffin/Wasser-Systemen

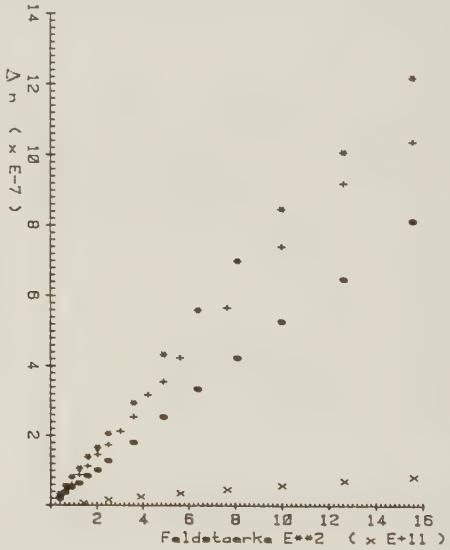


Abb. 55

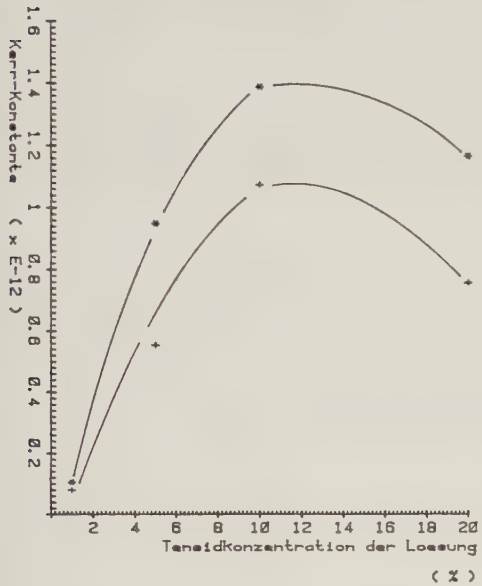
Elektrodoppelbrechung von Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin/Wasser-Systeme

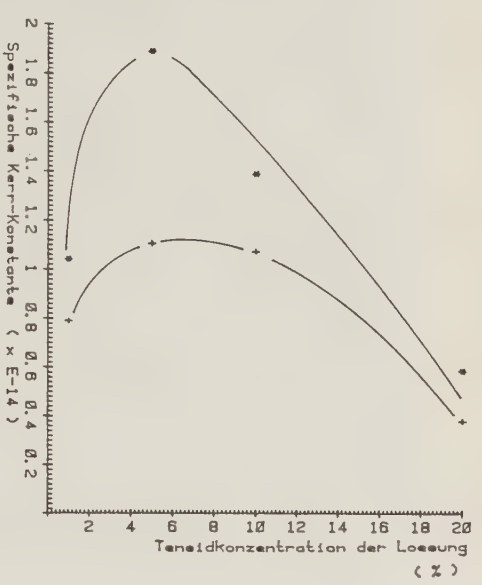
Zusammensetzung: + + + 20/10/70
x x x 1/0,5/98,5

BRIJ 96 / PARAFFIN / WASSER - SYSTEME (Tensid / Öl - Verhältnis = 2 / 1)

In Abhängigkeit von E^2 ist eine deutliche Zunahme der elektrischen Doppelbrechung Δn bei steigendem Tensidgehalt der Präparate bis 10% zu erkennen; die Werte Δn für die am höchsten konzentrierte Lösung mit 20 % BRIJ 96 belegen dagegen eine etwas niedrigere Elektrodoppelbrechung (Abb.54).

Analog verhalten sich die Werte der Kerr-Konstante B (Abb. 56), wohingegen die konzentrationsabhängige spezifische Kerr-Konstante B_{spez} bei 5 % Tensidanteil am höchsten ist (Abb. 57).





--* BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / Paraffin / Wasser - Systeme

+-+-+ BRIJ 96 / Paraffin / Wasser - Systeme

Abb. 56
Kerr-Konstante B in Abhänigkeit von der Tensidkonzentration

Abb. 57
Spezifische Kerr-Konstante B_{spez} in Abhängigkeit von der Tensidkonzentration

BRIJ 96/OLEYLALKHOHOL = 9/1 / PARAFFIN / WASSER - SYSTEME (Tensid/Öl = 2/1)

Völlig analoge Kurvenverläufe für $\Delta n/E^2$ (Abb.55) sowie für B und B_{spez} ergeben die BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / Paraffin / Wasser - Systeme (Abb. 56,57). Dabei liegen bei den Proben, die das Mischtensid enthalten, sämtliche Werte für Δn, B und B_{spez} deutlich höher als für BRIJ 96 alleine.

Diskussion der Ergebnisse der Elektrodoppelbrechung

Für die Lösungen BRIJ 98/Wasser = 20/80, BRIJ 98 / Paraffin / Wasser = 18/2/80 und BRIJ 96/Wasser = 20/80 kann eine eindeutige Kugelform der Mizellen postuliert werden; die gemessene DoppelbrechungΔn lag im Bereich des Lösungsmittels Wasser, Relaxationszeiten >1 µs wurden nicht festgestellt.

Die Präparate BRIJ 96 / PARAFFIN / WASSER = 20/10/70 und BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN / WASSER = 20/10/70 sowie ihre Verdünnungen ergaben zwar eine deutliche Doppelbrechung, dagegen lagen die Relaxationszeiten unter der Zeitkonstanten der optischen Registrierung;
eine Berechnung der Teilchenabmessungen ist daher nicht möglich.
Eine anisometrische Form ist somit auch bei diesen Präparaten nicht gegeben.
Es erscheint denkbar, daß bei diesen großen Mizellen (vgl. Mizellmolekulargewicht aus den Streulichtmessungen in Tab. XVIII auf S.108), die einen hohen Ölanteil enthalten, eine Doppelbrechung im elektrischen Feld dadurch induziert wird, daß bei Konstanthaltung des Volumens kugelförmige Aggregate etwa zu ELLIPSOIDEN deformiert werden (110).
Die Tendenz zu diesem Phänomen ist offensichtlich mit steigender Konzentration der Untersuchungslösungen stärker ausgeprägt, was durch zunehmende Werte von B und B_{spez} verdeutlicht wird.
Ab einer bestimmten Konzentration - im beschriebenen Fall ab etwa 10 % - kommt es zu starken Teilchen-Teilchen-Wechselwirkungen, so daß die Diffusionsbewegung im elektrischen Feld nicht mehr unabhängig von anderen Teilchen stattfinden kann:
dies erklärt die Abnahme der Werte von B und B_{spez} bei den hohen Konzentrationen von 20 %.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Elektrodoppelbrechung

Generell geht aus den Messungen der Elektrodoppelbrechung für alle untersuchten Systeme eine sphärische Form der Assoziate hervor.

Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen verschiedener Autoren (93,95,111, 112), denenzufolge für CETOMACROGOL($C_{16}E_{22}$) sphärische Mizellen nachgewiesen werden konnten. Zum gleichen Ergebnis kommen ELWORTHY und MACFARLANE (95) für eine Reihe von POE-Tensiden der Zusammensetzung $C_{16}E_{6-21}$: lediglich $C_{16}E_6$ und $C_{16}E_7$ ließen asymmetrische Mizellen erkennen, wohingegen es nach Ansicht der Autoren für die langkettigen Tenside keinen physikali-

schen Grund gibt, eine andere Mizellform als die Kugelform auszubilden.

Die Aussage von BECHER (93), derzufolge nichtionische Tenside mit langen POE-Ketten stäbchenförmige Mizellen bilden, konnte dagegen nicht bestätigt werden.

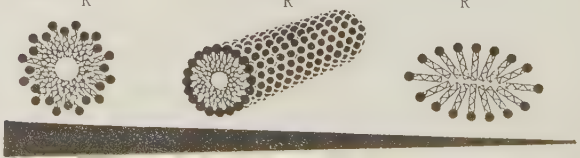
Auf die Bedingungen, die erfüllt werden müssen, damit sphärische, stäbchen- oder scheibchenförmige Assoziate gebildet werden, soll nun näher eingegangen werden.

12. BEDINGUNGEN FÜR DIE BILDUNG SPHÄRISCHER, STÄBCHENFÖRMIGER UND SCHEIBCHENFÖRMIGER TENSIDASSOZIATE SOWIE DER ENTSPRECHENDEN FLÜSSIGKRISTALLE

Den Dreikomponentendiagrammen mit BRIJ 98(POE-20-OLEYLETHER), BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9/1 ist zu entnehmen, daß auf den binären Tensid/Wasser-Achsen in Abhängigkeit vom Tensid-HLB-Wert unterschiedliche Mesophasen auftreten(Abb. 13,14,19).
Das Tensid mit dem durchschnittlich niedrigsten Ethoxylierungsgrad, BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1, bildet als erste flüssigkristalline Phase eine LAMELLARPHASE aus, BRIJ 96 dagegen eine HEXAGONALPHASE, während sich im Falle BRIJ 98 zunächst eine KUBISCHE PHASE abzeichnet, die sich über einen weiten Konzentrationsbereich erstreckt.
Diese Beobachtung kann durch den Platzbedarf pro Tensidmolekül (s.Kap. 9.1.3.) erklärt werden(113):
der Ethoxylierungsgrad des Oleylalkohols steuert den Platzbedarf der Tensidmoleküle, was sich auf die Art der gebildeten Mizellen und auch der Mesophasen, in denen die einzelnen Aggregate als solche noch zu erkennen sind, auswirkt.

Tab.XIX Abhängigkeit des Auftretens unterschiedlicher flüssigkristalliner Phasen vom Tensid-HLB-Wert bzw. dem Flächenbedarf pro Tensidmolekül

	BRIJ 98 (20 EO)	BRIJ 96 (10 EO)	BRIJ 96/Oleyl-alkohol = 9/1
erste flüssigkrist. Phase im binären Tensid/Wasser-System bei steigender Tensid-konzentration	G	M	N
Form der Assoziate bei Tensid/Wasser = 30/70	Kugelmizellen	Kugel- und Stäb-chen-Mizellen	(Scheibchen-mizellen)
Einordnung in das Dreikomponenten-diagramm	G	Mischgebiet L_1 / M	isotrope wäßrige Dispersion("5")
Fläche einer Tensidkopf-gruppe an der Mizell-oberfläche Flächenbedarf	$a = 3\frac{V}{R}$	$a = 2\frac{V}{R}$	$a = \frac{V}{R}$



zu Tab. XIX:
a = Fläche einer Tensidkopfgruppe an der Mizelloberfläche
V = Mizellvolumen
R = Mizellradius

12.1. BRIJ 98 - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) bildet aufgrund des hohen Platzbedarfs pro Tensidmolekül bis zu BRIJ 98/Wasser = 50/50 KUGELMIZELLEN aus, die bei noch höheren Tensidkonzentrationen in stäbchenförmige Aggregate übergehen(vgl. Abb. 8 !).
Man erkennt in Abb. 58 sphärische Aggregate von 20 - 30 nm Durchmesser, die keine dichte Kugelpackung ausbilden, sondern eher, wie von POHLER (8) anhand einer Modellrezeptur (BRIJ 96/Paraffin/Wasser = 30/5/65) vorgeschlagen, in einer unregelmäßig verzweigten, perlschnurartigen Anordnung vorliegen, wodurch eine Sekundärstruktur entsteht.
Wird nun dem TRANSPARENTEN TENSIDGEL in steigendem Maße flüssiges Paraffin "zusolubilisiert", so kommt es zu einer Quellung der Kugelmizellen, die infolgedessen auch geringere Abstände voneinander einnehmen bzw. sich einer dichten Kugelpackung annähern (Abb. 59):
der mittlere Teilchendurchmesser der kugelförmigen Assoziate beträgt nun im Falle der PARAFFIN-enthaltenden Mizellen nicht mehr 20 - 30 nm, sondern ca. 32 - 40 nm.

12.2. BRIJ 96 - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

Überraschenderweise konnte für ein Gemisch aus BRIJ 96(A-9610) / Wasser = 30/70 festgestellt werden, daß - anders als im Falle von BRIJ 98 - bei diesem Mischungsverhältnis kein TRANSPARENTES TENSIDGEL, sondern ein trübes, viskoses Präparat vorliegt.

BRIJ 96 (A - 9610)ist aufgrund des im Vergleich mit BRIJ 98 geringeren Platzbedarfs pro Tensidmolekül wohl nicht mehr in der Lage, bei hohen Tensidkonzentrationen von beispielsweise 30% in Wasser eine reine Phase aus KUGELMIZELLEN auszubilden; die TEM-Aufnahmen (Abb. 60,61) zeigen ein Mischsystem, das zwar teilweise KUGELMIZELLEN von 40 - 60 nm, daneben aber auch noch STÄBCHENFÖRMIGE AGGREGATE von ca. 50 - 150 nm enthält.

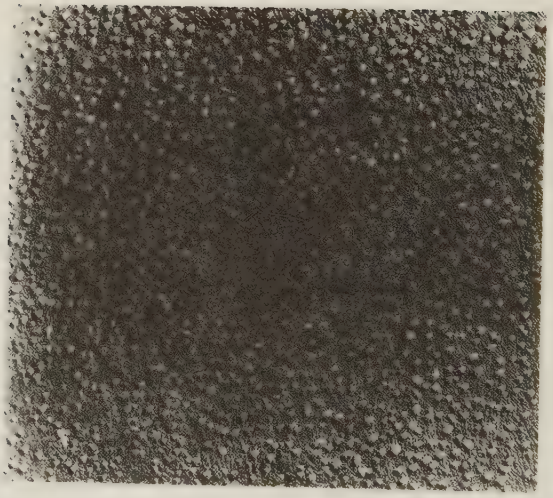


Abb. 58 TEM-Aufnahme von Brij 98/Wasser = 40/60

100 nm

+ PARAFFIN

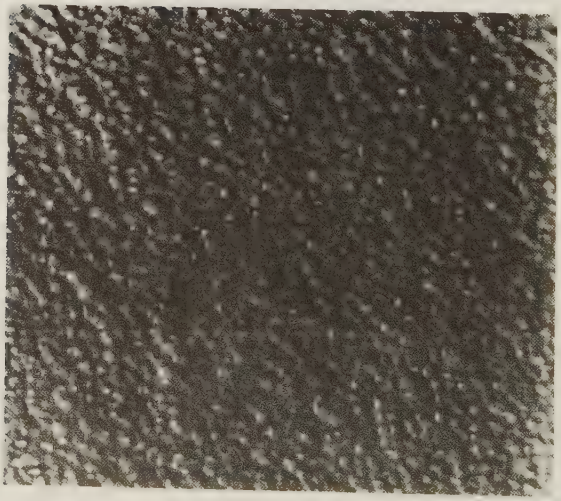


Abb. 59 TEM-Aufnahme von Brij 98/Paraffin/Wasser = 36/4/60

100 nm

Abb. 60
Brij 96 (A-9610)/Wasser = 30/70

⊢ 100 nm

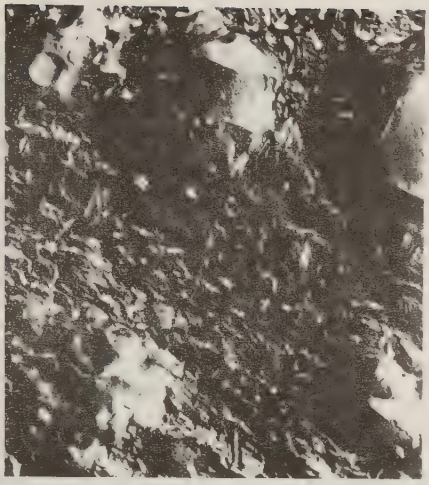


Abb.61
Brij 96 (A-9610)/Wasser = 30/70

⊢ 100 nm

↓ + PARAFFIN

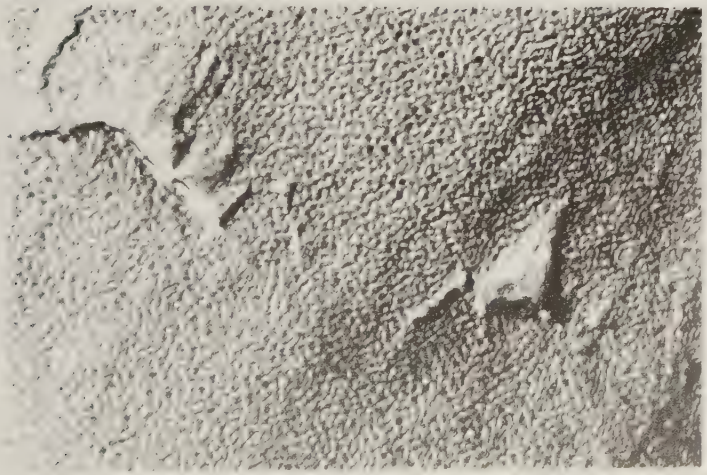


Abb. 62 Brij 96(A - 9610)/Paraffin/Wasser = 30/5/65

⊢ 100 nm

Ein binäres System von BRIJ 96 der Charge A -1321 und Wasser im Verhältnis 30 / 70 erweist sich dagegen als klare idealviskose Lösung . Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem aus der Oberflächenspannungs- / Konzentrationskurve berechneten, im Vergleich mit BRIJ 96 (A - 9610)etwas höheren Flächenbedarfswert, der bis zu Tensidkonzentrationen von 30 % in Wasser KUGELMIZELLEN zuzulassen scheint (vgl. Kap.9.1.3.).Im Gegensatz zu BRIJ 98 / Wasser-Systemen ergibt die Charge A - 1321 keine isotropen Gelsysteme in binären Tensid / Wasser - Mischungen. Diese Tatsache dürfte darauf beruhen, daß eine Gerüstbildung der Mizellen untereinander aufgrund der - im Vergleich zu BRIJ 98 zu kurzen POE-Ketten - nicht stattfinden kann.

Wird nun dem System BRIJ 96(A-9610) / Wasser = 30/70 eine geringe Menge Paraffin "zusolubilisiert", so ist die Aufnahmekapazität der in dem Mischsystem vorliegenden Stäbchenanteile bald erschöpft: die Stäbchen gehen in KUGELN über (Abb. 62); darauf beruht die Beobachtung, daß zur Herstellung isotroper transparenter Gele mit BRIJ 96 stets ein gewisser Ölanteil nötig ist. Mit anderen Worten:
die Umwandlung von STÄBCHEN-in KUGELMIZELLEN und damit die Bildung der isotropen Gelphase G erfolgt dann, wenn eine geeignete Menge einer lipophilen Komponente solubilisiert ist.
Im Zuge dieser Solubilisierung geht das ursprünglich trübe, viskose binäre BRIJ 96 / Wasser = 30/70 - Gemisch in ein völlig transparentes Mikroemulsionsgel über.

Es fällt auf, daß die Kugelmizellen des binären Systems Brij 96/Wasser = 30/70 mit ca. 40 - 60 nm Durchmesser geringfügig größer sind als die des ternären Systems Brij 96/PARAFFIN/Wasser = 30/5/65 mit ca. 40 - 52 nm (Abb. 60,61,62); dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Streulichtuntersuchungen (s.Kap.10.4.2. auf S.104) und beruht auf einer "Schrumpfung" der Mizellen, wenn eine kleine Menge apolaren Paraffins in den Mizellkern hineinsolubilisiert wird. Wird die Menge an einzubauendem Paraffin gesteigert, so überwiegt schließlich die Volumenexpansion des Mizellkerns , die Mizellen werden kontinuierlich größer.
Ähnlich wie im Fall BRIJ 98 / Wasser = 40/60 (s.o.) und in Übereinstimmung mit den Resultaten von POHLER (8) konnte für die Mischung Brij 96/ Paraffin/Wasser = 30/5/65 ebenfalls keine dichte Kugelpackung der Mizellen festgestellt werden.

Für den Fall der Verwendung von BRIJ 96 der Charge A-1321 ist der Abb.22 zufolge eine etwas größere Menge Paraffin zur Ausbildung von Mikroemulsionsgelen nötig als bei Einsatz von BRIJ 96 der Charge A-9610:
das beruht wohl darauf, daß das hydrophilere A-1321 kleinere Mizellen ausbildet. Daher ist auch eine etwas größere Ölmenge erforderlich, um Mizellen einer Größe auszubilden, die eine Gelgerüstbildung nach Art eines kubischen Gitters ermöglichen.

12.3. BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9 / 1 - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEME

Das Mischtensid BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 ergibt keine klaren wäßrigen Lösungen; dafür ist das lipophile wasserunlösliche Cotensid OLEYLALKOHOL verantwortlich. Aufgrund seiner stärker ausgeprägten Lipophilie und des damit einhergehenden niedrigeren Flächenbedarfs pro Tensidmolekül in der Mizelloberfläche werden auch keine Kugelmizellen mehr ausgebildet:
dagegen dürften eher SCHEIBCHENARTIGE ASSOZIATE vorliegen (Phasengebiet "5" in Abb. 19), die bei höheren Tensidkonzentrationen in eine LAMELLARPHASE übergehen.
Zur Ausbildung einer isotropen transparenten Gelphase G ist - ähnlich wie im Fall BRIJ 96 - eine nunmehr allerdings größere Paraffinmenge erforderlich, um die Primärassoziate in Kugelmizellen überzuführen.

Auch in diesem Fall kommt es bei sukzessiver Paraffinzugabe zu einer Aufweitung der Kugelmizellen (s.Abb. 63,64):
wurden für die Rezeptur BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN / WASSER = 28,1/10/61,9 sphärische Aggregate von ca. 40 - 60 nm Durchmesser festgestellt, die in einer dichten Packung vorliegen, so erreichen die Aggregate in der Mischung 22/30/48 bereits 60 - 100 nm; vereinzelt werden Partikelgrößen von bis zu 120 nm festgestellt, die für die schwache Opaleszenz dieses Mikroemulsionsgels verantwortlich sein dürften (Abb. 63,64).

Bei einer Verwendung der Tenside BRIJ 96 und BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 sind insgesamt gesehen höhere Ölanteile erforderlich als im Falle von BRIJ 98, um eine ausreichende Quellung der Mizellen zu erreichen.

Abb. 63 Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser = 28,1/10/61,9

⊢ 100 nm

+ PARAFFIN

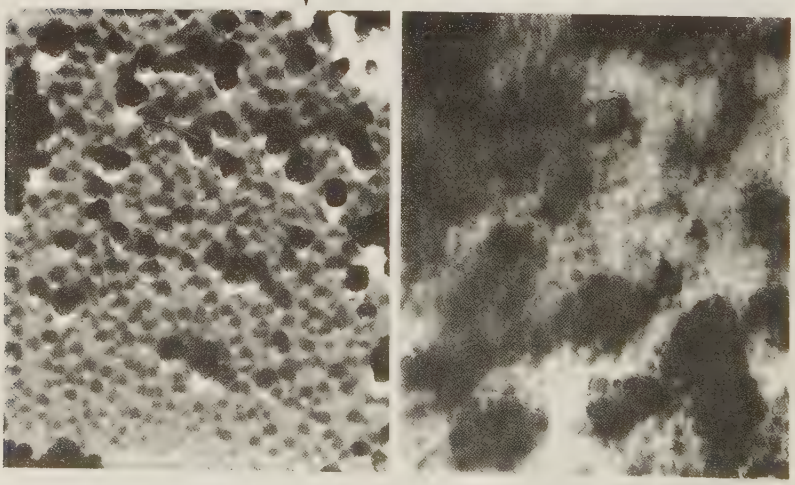


Abb. 64 Brij 96/Oleylalkohol = 9/1 / Paraffin / Wasser = 22/30/48

⊢ 100 nm

12.4. ÜBERSCHREITEN DER SOLUBILISIERUNGSKAPAZITÄT DER ISOTROPEN GELPHASE G UND ENTSTEHUNG FEINSTDISPERSER CREMES

Bei einer weiteren Zugabe von Kohlenwasserstoffen oder einer anderen Ölkomponente über eine Sättigungsgrenze der Mizellen hinaus bildet sich eine neue Phase "3", die sogenannten "feinstdispersen Cremes" - zu entnehmen den Dreikomponentendiagrammen in Abb. 13,14,17,19.
Bei diesen Präparaten handelt es sich um ISOTROPE GELE, die das zu hohe Angebot an Ölphase nicht vollständig in den sehr kleinen Mizellen zu solubilisieren vermögen, so daß in einer Matrix aus TRANSPARENTER ISOTROPER GELPHASE G freie Öltropfen vorliegen.
Die TEM-Aufnahme(in Abb.65) einer feinstdispersen Creme der Zusammensetzung Brij 96/Miglyol 812/Wasser = 30/10/60 zeigt so auch eine dichte Packung kleiner Kugelmizellen mit Durchmessern von ca. 20 nm; daneben erkennt man "freie" Öltropfen von ca. 200 - 400 nm, die in der isotropen Gelphase verteilt sind und ein transparentes Aussehen verhindern.

Aus dem gleichen Grund dürfte die Überführung einer AMBIPHILEN CREME, die durch einen hohen Fettanteil von ca. 35 bis 40 % gekennzeichnet ist, in ein MIKROEMULSIONSGEL - wie von KOHL (147) postuliert - nicht möglich sein.

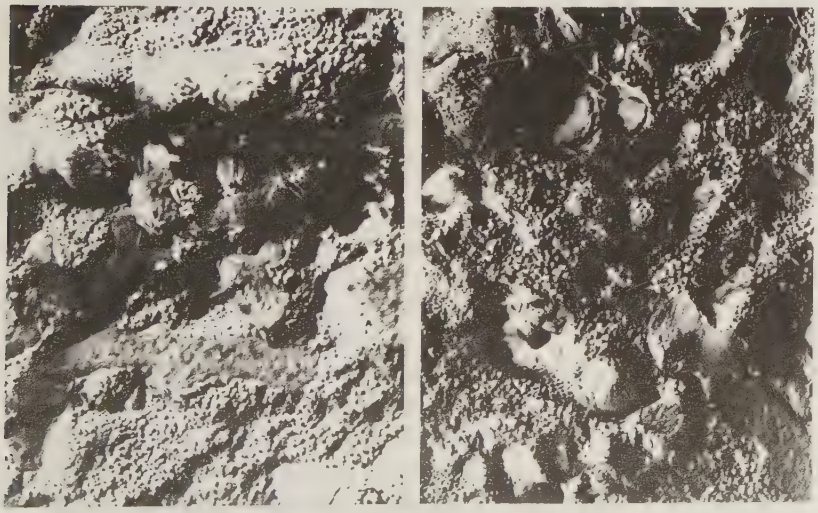


Abb. 65 TEM-Aufnahme von BRIJ 96/Miglyol 812/Wasser = 30/10/60 als Beispiel für ein Präparat der Phase "3" (feinstdisperse Cremes)
⊢⊣ 100 nm

MÜLLER-GOYMANN (50,129) konnte an Systemen, die sie aufgrund der polarisationsmikroskopischen Isotropie als "isotropic ringing gels" bezeichnet und die in Analogie zu den "feinstdispersen Cremes" nicht transparent sind, wohl aber den Swingeffekt aufweisen,ähnliche Strukturen feststellen.

12.5. VORSCHLÄGE FÜR STRUKTURMODELLE VON MIKROEMULSIONSGELEN UNTERSCHIEDLICHER ZUSAMMENSETZUNG

Die diversen physikalisch-chemischen Untersuchungen, die bisher an Mikroemulsionsgelen und an Präparaten anderer flüssigkristalliner Formen durchgeführt worden waren, konnten Informationen über das Schmelzverhalten und die Schmelzenthalpien sowie über rheologische Parameter liefern.
Mit Hilfe von Streulichtmessungen konnten wichtige Erkenntnisse über die Mizellmolekulargewichte sowie das Solubilisierungsvermögen von L_1 - Präparaten gewonnen werden, die näherungsweise auf die Gelphase G übertragbar sind. Aus Messungen der Elektrodoppelbrechung schließlich konnte - sowohl bei binären Tensid/Wasser-Systemen wie auch bei ternären Tensid/Paraffin/Wasser-Mischungen die Kugelform der Assoziate für Präparationen der Phasen L_1 eindeutig festgelegt werden.
Letztendlich gelang es anhand von transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen,auch eine bildliche sichtbare Abbildung der Gelstrukturen darzustellen.

Aus allen diesen, an dieser Stelle nochmals rekapitulierten Ergebnissen soll nunmehr der Versuch unternommen werden, STRUKTURMODELLE FÜR MIKROEMULSIONSGELE UNTERSCHIEDLICHER ZUSAMMENSETZUNG aufzustellen.

Am Beispiel BRIJ 98 / Wasser = 40/60 (Abb. 58), das ein TRANSPARENTES TENSIDGEL repräsentiert, sowie an der Rezeptur BRIJ 96 / Paraffin / Wasser = 30/5/65 (Abb. 62) wird deutlich, daß die kugelförmigen Mizellen nicht in einer dichtgepackten Anordnung vorliegen; wie von POHLER (8) formuliert, kann man sich eine unregelmäßig verzweigte, perlschnurartige Anordnung der Kugelmizellen vorstellen. Für den Aufbau eines Mikroemulsionsgels oder eines Transparenten Tensidgels müssen somit Mizellen geeig-

neter Form und Größe in ausreichender Konzentration vorliegen, damit eine hinreichende Annäherung der Mizellen aneinander möglich ist und die Gerüstbildung über Wasserstoffbrückenbindungen erfolgen kann (11,129,148).*

Wird nun in die relativ kleinen BRIJ 98-Mizellen eine geringe Paraffinmenge solubilisiert (z.B. BRIJ 98/Paraffin/Wasser = 36/4/60), so ist nach Abb. 59 eine dichtere Packung der nunmehr aufgequollenen Mizellen zu beobachten;
im Falle von BRIJ 96, das den Streulichtuntersuchungen zufolge in wäßriger Lösung größere Mizellen bildet und damit über eine höhere Solubilisierungskapazität verfügt als das langkettige BRIJ 98, reicht die Solubilisierung von 5 % Paraffin in der Mischung BRIJ 96/Paraffin/Wasser = 30/5/65 dagegen noch nicht aus, um eine ähnlich dichte Packung wie beim erwähnten BRIJ 98-System zu ergeben (Abb.62). Dies wird erst bei höheren Ölanteilen der Fall sein.
Betrachtet man dagegen die transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Mikroemulsionsgels der Zusammensetzung BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / Paraffin/Wasser = 28,1/10/61,9 (Abb.63), so erkennt man sehr deutlich eine dichte Packung von Kugelmizellen, die an den Berührungsstellen etwas abgeflacht sind und damit der Vorstellung von LUZZATI et al. (149), die für dichtgepackte kugelförmige Assoziate die Form von Polyedern und im Idealfall von Dodecaedern postulieren, recht nahekommt.

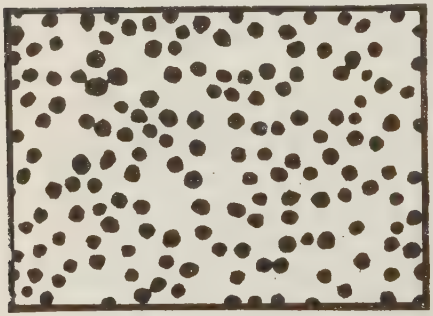
Grundsätzlich ist also die Ausbildung von TRANSPARENTEN TENSIDGELEN und MIKROEMULSIONSGELEN nicht zwingend an die Existenz einer dichten Packung der Mizellen gebunden;
für quantitativ unterschiedlich komponierte Gele sind etwas abweichende

---

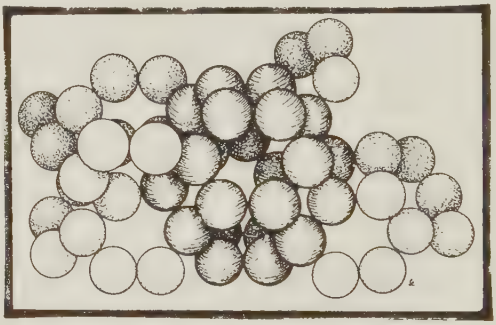
*Aus den TEM-Aufnahmen geht nicht hervor, inwieweit die sichtbaren sphärischen Partikel die "kompletten" Mizellen inklusive der POE-Ketten abbilden oder nur den lipophilen Mizellkern darstellen. Auf eine genaue Berechnung der Abstände zwischen den mizellaren Strukturen hinsichtlich der Fragestellung, ob eine Verbindung der sphärischen Mizellen untereinander über die einander überlappenden POE-Ketten und Wasserstoffbrücken rein rechnerisch möglich ist, muß daher verzichtet werden.

Feinstrukturen was die Anordnung der mizellaren Einheiten betrifft zu erwarten:

- bei BINÄREN Tensid/Wasser - Mischungen (BRIJ 98/Wasser = 40/60) bzw. bei der Solubilisierung GERINGER ÖLMENGEN (z.b.BRIJ 96/Paraffin/Wasser = 30/5/65) kann ein stabiles Gelgerüst auch aus locker gepackten Kugelmizellen, die miteinander über die POE-Ketten und Wasserstoffbrückenbindungen mit Wassermolekülen vernetzt sind, entstehen (s.Abb. 58.1.). Inwieweit die locker gepackte Anordnung nach Art eines raumzentrierten kubischen Gitters vorliegt, kann mit Röntgen- oder Neutronenstreuungsversuchen geklärt werden; diese Möglichkeit bestand während der Erstellung dieser Arbeit nicht.



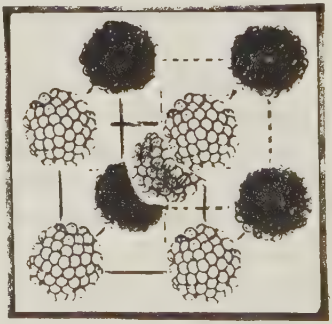
a) schematisches zweidimensionales Bild nach der TEM-Aufnahme von BRIJ 98/Wasser =40/60 (Abb.58)



b) schematische Darstellung eines TRANSPARENTEN TENSIDGELS oder MIKROEMULSIONSGELS aus locker gepackten Kugelmizellen (dreidimensional) nach (150)

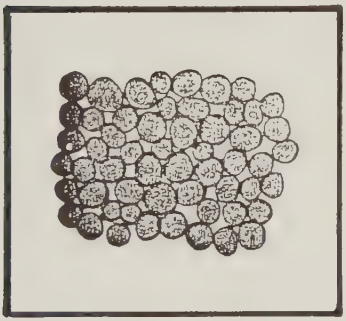
Abb.58.1. :
Strukturmodelle für TRANSPARENTE TENSIDGELE und MIKROEMULSIONSGELE, bestehend aus locker gepackten Kugelmizellen.

c) schematische Darstellung eines Gelgerüsts nach Art einer raumzentrierten kubischen Anordnung mit locker gepackten Kugelmizellen



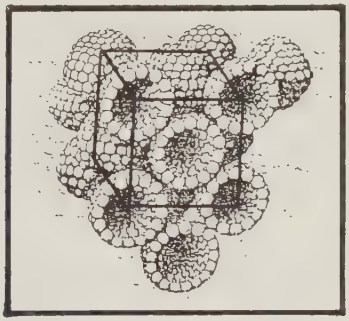
- bei mizellaren Systemen, die über sehr kleine Mizellen verfügen wie z.B. BRIJ 98 genügt bereits eine sehr geringe Paraffinmenge (ca. 4 - 5% bei Tensidkonzentrationen von 30 - 50%), um eine Quellung der Mizellen und eine dichtere Packung zu erreichen (s.Abb. 58,59).

- für Tenside wie BRIJ 96, die aufgrund ihrer im Vergleich zu BRIJ 98 geringeren Polarität in wäßriger Lösung größere Kugelmizellen ausbilden, ist dagegen eine höhere Ölmenge erforderlich, um zu einer ausreichenden Quellung der Assoziate und zu einer dichteren Packung zu gelangen (s.Abb. 63.1.)



a) schematisches zweidimensionales Bild nach der TEM-Aufnahme von BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / Paraffin/Wasser = 28,1/10/61,9

(s.Abb.63)



b) schematische Darstellung eines MIKROEMULSIONSGELS, aufgebaut aus dichtgepackten Kugelmizellen (nach (13)

Abb. 63.1. Strukturmodell für MIKROEMULSIONSGELE, bestehend aus dichtgepackten Kugelmizellen

Tabelle XX gibt eine Übersicht über die Mizellgrößen, Mizellpackungen sowie die Assoziatformen der an Hand der transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen diskutierten Präparate.

Über die räumliche Anordnung der Mizellen zueinander - lockere oder dichtere Packung - können die unterschiedlichen Meßergebnisse der differentialthermoanalytischen und rheologischen Untersuchungen, die für Tensid/Wasser- und Tensid/PARAFFIN/Wasser-Systeme in Tab. XXI beispielhaft zusammengefaßt sind, erklärt werden; es ist voranzustellen, daß - wie mehrfach erwähnt - nur BRIJ 98 aufgrund geometrischer Faktoren (s.Kap.12.1.) in der Lage ist, mit binären Tensid/Wasser-Mischungen ein TRANSPARENTES TENSIDGEL auszubilden.

Nach Tab. XXI wird deutlich, daß die Schmelztemperatur des paraffinenthaltenden MIKROEMULSIONSGELS (Brij 98/PARAFFIN/Wasser = 31,5/3,5/65) deutlich höher liegt als die des paraffinfreien TRANSPARENTEN TENSIDGELS (BRIJ 98/Wasser = 30/70):
dadurch, daß die paraffinenthaltenden, gequollenen Mizellen in dichterer Packung vorliegen, ist eine größere Berührungsfläche der Assoziate untereinander gegeben und daher eine stärkere "Verzahnung" möglich;
daher resultieren einerseits höhere Schmelztemperaturen und andererseits höhere Fließgrenzen- und Endviskositätswerte.
Qualitativ erfolgt die Verbindung der Assoziate in allen Mikroemulsionsgelen und Transparenten Tensidgelen durch eine Verknüpfung der POE-Ketten über Wassermoleküle durch Wasserstoffbrückenbindungen.
Daher kann es auch nicht verwundern, wenn trotz der unterschiedlichen Schmelztemperaturen die SCHMELZENTHALPIEN, die zur Überführung des flüssigkristallinen Gelzustandes in die isotrope Schmelze notwendig sind, stets bei sehr ähnlichen Werten im Bereich von 0,3 - 0,8 J/g liegen.

Weiterhin konnte beobachtet werden, daß die Schmelztemperaturen wie auch die rheologischen Parameter von Transparenten Tensidgelen und Mikroemulsionsgelen gleicher quantitativer Zusammensetzung in eindeutiger Weise vom Tensid-HLB-Wert abhängen:
offenbar kommt es bei längeren POE-Ketten zu einer stärkeren "Verzahnung" der Assoziate.

Sehr ähnliche Ergebnisse wurden für Präparate der HEXAGONALPHASEN M gefunden: sie wiesen zwar durchgehend höhere Schmelztemperaturen sowie meist höhere

Tab. XX : Übersicht über Mizellform, Mizellgröße und Packungsverhältnisse in Präparaten der Phase G und benachbarten Phasengebieten

	Einordnung im Dreikomponentendiagramm	Assoziatform	Assoziatgröße	Packungsdichte der Assoziate	Makroskopische Beurteilung
BRIJ 98 / WASSER = 40/60	G	Kugelmizellen	ca. 20 - 30 nm	keine dichte Packung	transparentes isotropes Gel
BRIJ 98 / PARAFFIN / WASSER = 36/4/60	G	Kugelmizellen	ca. 32 - 40 nm	dichte Packung	transparentes isotropes Gel
BRIJ 96 / WASSER = 30/70	L_1 / M	Kugelmizellen + Stäbchenmizellen	ca. 40 - 60 nm ca. 50 - 150 nm	Mischgebiet	trübes, viskoses System; kein Gel
BRIJ 96 / PARAFFIN / WASSER = 30/5/65	G	Kugelmizellen	ca. 40 - 52 nm	keine dichte Packung	transparentes isotropes Gel
BRIJ 96 / MIGLYOL 812 / WASSER = 30/10/60	"3"	Kugelmizellen + freie Öltröpfchen	ca. 20 nm ca. 200 - 400 nm	dichte Packung + freie Öltröpfchen	feinstdisperse Creme
BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN /WASSER = 28,1/10/61,9	G	Kugelmizellen	ca. 40 - 60 nm	dichte Packung	transparentes isotropes Gel
BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN /WASSER = 22 /30/48	G	Kugelmizellen	zumeist 60 nm einige 100 nm wenige 120 nm	dichte Packung	transparentes isotropes Gel mit geringer Opaleszenz

Viskositätswerte als die Präparate der benachbarten Gelphase G auf, was auf eine stärkere "Verzahnung" der röhrenförmigen Primärassoziate zurückzuführen sein dürfte. Auch der Einfluß der Ölkomponente ist analog der Gelphase G zu bewerten.
Da für sämtliche vermessenen Präparate der Hexagonalphase M Schmelzenthalpien gefunden wurden, die exakt im gleichen Größenbereich liegen wie die der Gelphase G, kann auch für diesen flüssigkristallinen Zustand eine Verknüpfung der röhrenförmigen Addukte undefinierter Länge über Wassermoleküle, die Wasserstoffbrücken zwischen den POE-Ketten ausbilden, postuliert werden.

Es ist in diesem Zusammenhang noch anzumerken, daß auch die bis zum jetzigen Zeitpunkt von verschiedenen Autoren durchgeführten Röntgenfeinstrukturuntersuchungen an Präparaten der Phase G unter Verwendung der Komponenten POE-10-OLEYLETHER, Paraffin und Wasser noch keine endgültige Aussage über die tatsächliche Feinstruktur der MIKROEMULSIONSGELE zulassen:

LACHAMPT und VILA (44) vermuten lediglich die Existenz einer "recht ungeordneten Struktur."
HOFMANN und PAULUS (3) halten ebenfalls eine "ungeordnete Struktur" für wahrscheinlich, schließen aber ein gleichzeitiges Vorhandensein lamellarer Strukturen nicht aus.
FEGER (11) und JETTKA (46) nehmen an, daß eventuell eine KUBISCHE PHASE vorliegen könnte.

Möglicherweise können NEUTRONENSTREUUNGSMESSUNGEN, die von Prof.Dr.H.Hoffmann und Mitarbeitern (Lehrstuhl für Physikalische Chemie der Universität Bayreuth) an den im Rahmen dieser Arbeit angefertigten Präparate durchgeführt wurden, die aber noch nicht veröffentlicht sind, das Vorliegen einer KUBISCHEN STRUKTUR bestätigen.

Tab. XXI: Ergebnisse differentialthermoanalytischer sowie rheologischer Untersuchungen an binären Tensid / Wasser - Systemen sowie an ternären Tensid / PARAFFIN / Wasser - Systemen, dargestellt am Beispiel von BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER)

	TENSID / WASSER - SYSTEME	TENSID / PARAFFIN /WASSER - SYSTEME
PHASENGEBIET G	Brij 98/ Wasser = 30 / 70	Brij 98/ Paraffin / Wasser =31,5/3,5/65
1) DTA	Schmelztemperatur : 42,1°C	75,6°C
	Schmelzenthalpie : 0,78J/g	0,35J/g
2) Rotationsviskosimetrische Untersuchungen	Fließgrenze :147,2 mN/cm²	321,9 mN/cm²
	Endviskosität : 3,4 Pa·s	7,2 Pa·s
PHASENGEBIET M	Brij 98/ Wasser = 50 / 50	Brij 98/ Paraffin / Wasser =49,5/5.5/45
1) DTA	Schmelztemperatur : 92,2°C	103,0°C
	Schmelzenthalpie : 0,42J/g	0,42J/g
2) Rotationsviskosimetrische Untersuchungen	Fließgrenze :373,0 mN/cm²	nicht meßbar
	Endviskosität : 6,2 Pa·s	nicht meßbar

13. VERWENDUNG UNTERSCHIEDLICHER ÖLKOMPONENTEN ZUR HERSTELLUNG VON PRÄPARATEN DER PHASENGEBIETE L_1 UND G

In den bisher dargelegten Untersuchungen wurde eingend auf die Rolle des HLB-Wertes der Tensidkomponenten für die Ausbildung der einzelnen Zonen in den Dreikomponentendiagrammen hingewiesen; besonderes Interesse galt dabei den Gebieten L_1 (wäßrige isotrope Phase) und G (transparente isotrope Gelphase, MIKROEMULSIONSGELE und TRANSPARENTE TENSIDGELE). Dabei wurden insbesondere die kolloidalen Untereinheiten dieser Phasen, nämlich die mizellaren Strukturen sowohl binärer mizellarer Tensidlösungen wie auch paraffinenthaltender ternärer und quarternärer Systeme hinsichtlich ihres Mizellmolekulargewichts und ihrer Mizellform charakterisiert.

Nunmehr soll dargelegt werden, inwieweit sich der Einsatz anderer Ölkomponenten - im Vergleich mit dem apolaren Paraffin - auf diese Phasengebiete und auch auf die Mizellparameter auswirkt.

Folgende Substanzen wurden als lipophile Ölkomponenten verwendet:

1) DICKFLÜSSIGES PARAFFIN DAB 8 (114)

stellt eine gereinigte Mischung flüssiger gesättigter Kohlenwasserstoffe dar. Die klare, farblose, ölige Flüssigkeit ist praktisch unlöslich in Wasser und Ethanol, mischbar aber mit Ether und Chloroform.

2) ISOPROPYLMYRISTAT (115)

ist ein öliger, hautverträglicher und nichttoxischer Ester der Myristinsäure mit Isopropylalkohol, der sich aufgrund des verzweigten Alkylrestes durch ein besonders gutes Spreitungsvermögen auszeichnet. Isopropylmyristat ist unlöslich in Wasser und Glycerol, löslich dagegen in 90 %igem Ethanol.

3) MITTELKETTIGE TRIGLYCERIDE DAB 8 (MIGLYOL 812) (114)

sind Triglyceride gesättigter Fettsäuren pflanzlichen Ursprungs, hauptsächlich der Capryl-(C_8) und der Caprinsäure (C_{10}). Das oxidationsunempfindliche Öl zeichnet sich besonders durch seine Lösungseigenschaften

für wasserschwerlösliche Substanzen aus.
Mittelkettige Triglyceride sind unlöslich in Wasser, aber mischbar mit hydrophilen Lösungsmitteln und Ethanol.

4) ERDNUßÖL DAB 8 (114)

Das aus den Samen von Arachis hypogaea linne'gewonnene und raffinierte Öl enthält 80 bis 87 % ungesättigte Fettsäuren, darunter die charakteristische Arachinsäure.
Das oxidationsempfindliche Öl ist mischbar mit lipophilen Lösungsmitteln, wenig löslich in Ethanol und unlöslich in Wasser.

Die Auswahl der Ölkomponenten, die in Pharmazie und Kosmetik gleichermaßen eine breite Anwendung finden, macht deutlich, daß möglichst unterschiedliche Typen sowohl was die Provenienz, die chemische Natur und die physikalisch-chemischen Eigenschaften betrifft, eingesetzt werden sollten - immer natürlich unter dem Gesichtspunkt, ob sie zur Herstellung transparenter Mikroemulsionsgele in gleicher Weise geeignet sind.

13.1. UNTERSUCHUNGEN DER GRENZFLÄCHENSPANNUNG σ_G

Um die Gründe für mögliche unterschiedliche Eigenschaften der Phasengebiete L_1 und G, bedingt durch den Einsatz unterschiedlicher Ölkomponenten , erklären zu können, mußten Untersuchungen der Grenzflächeneigenschaften erfolgen:

die Prüfung sowohl der ursprünglichen Grenzflächenspannung der Öle zu Wasser wie auch die Erniedrigung der Grenzflächenspannung durch die bisher verwendeten Tenside, Cotenside und deren Mischungen kann die Gründe für eine möglicherweise unterschiedliche Lage der Phasen L_1 und G in den Dreikomponentendiagrammen aufzeigen.

Daneben ist anzunehmen, daß auch die mizellaren Eigenschaften durch die Solubilisierung von Additiven unterschiedlicher Natur beeinflußt werden.

MEßVERFAHREN DER GRENZFLÄCHENSPANNUNG

Die Grenzflächenspannung Ölphase / Wasserphase wurde wiederum mit dem Ringtensiometer nach LECOMTE DU NOUY bei 23 °C gemessen. Dazu wurden jeweils

15 g wäßrige Phase vorgelegt und nach Einbringen des Rings mit 15 g öliger Phase überschichtet; die Einstellung des Grenzflächengleichgewichts erfolgte während 3 bis 5 min. Jeder Meßwert stellt - ebenso wie bei der Bestimmung der Oberflächenspannung - einen Mittelwert aus mindestens 3 Messungen dar.

Es soll noch angefügt werden, daß die Bestimmung der Grenzflächenspannung bis hinunter zu Werten von 0,3 mN/m gut reproduzierbare Ergebnisse zuließ; noch niedrigere Werte können mit der verwendeten Apparatur nicht erhalten werden.

13.1.1. GRENZFLÄCHENSPANNUNG WASSER / ÖLKOMPONENTEN (ABB. 66)

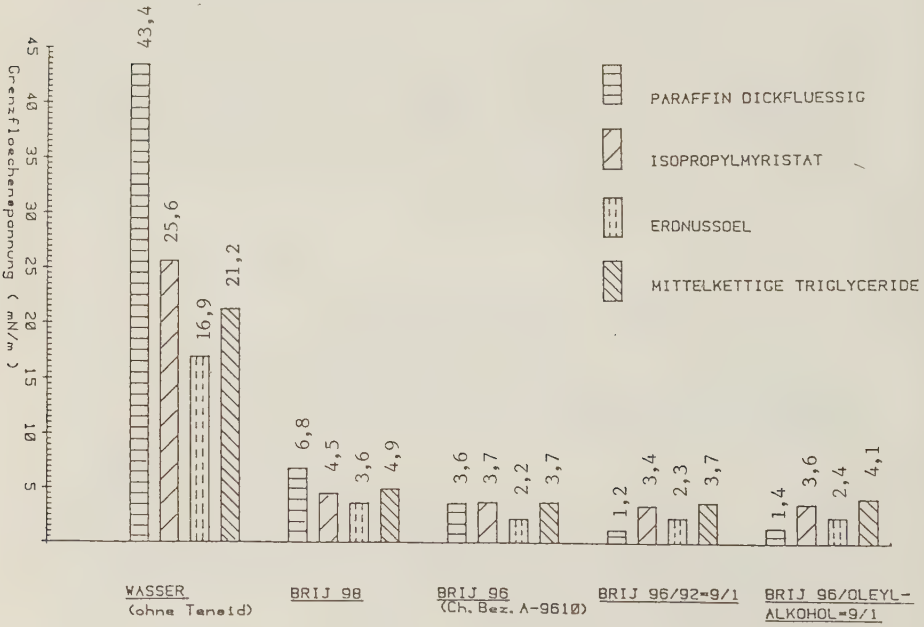


Abb.66 Grenzflächenspannung der Lösungen von O/W- bzw. Mischtensiden zu verschiedenen Ölkomponenten (Tensidkonzentration : 10 %)

Zwischen einer völlig apolaren Ölkomponente wie FLÜSSIGEM PARAFFIN und den eher "hydrophilen" polaren kann man deutliche Unterschiede feststellen: PARAFFIN bildet mit 43,4 mN/m eine in etwa 2 bis 2 1/2 fach höhere Grenzflächenspannung zu Wasser aus als ISOPROPYLMYRISTAT (25,6 mN/m),

MIGLYOL 812 (21,2 mN/m) oder ERDNUßÖL (16,9 mN/m).
Den polaren Gruppen der Öle (Estergruppen, Säuregruppen, Doppelbindungen, freie Hydroxylgruppen) kann demzufolge eine gewisse Grenzflächenaktivität zugeschrieben werden (19); diese Öle sollen daher leichter emulgierbar sein als das völlig apolare Paraffin (116).
Ob diese Feststellung in gleichem Maße auch für die Herstellung transparenter L_1-Systeme und Mikroemulsionsgele zutrifft, wird noch zu klären sein.

13.1.2. GRENZFLÄCHENSPANNUNG WÄßRIGER LÖSUNGEN VON O/W-TENSIDEN SOWIE VON TENSID/COTENSID-MISCHUNGEN ZU VERSCHIEDENEN ÖLKOMPONENTEN

13.1.2.1. GRENZFLÄCHENSPANNUNG WÄßRIGER LÖSUNGEN VON O/W-TENSIDEN (10% TENSID)

Wie Abb. 66 zeigt,bewirkt BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) eine deutliche Reduzierung der ursprünglichen Öl/Wasser-Grenzflächenspannung, wobei für ERDNUßÖL die mit 3,6 mN/m niedrigsten, für PARAFFIN mit 6,8 mN/m die höchsten Werte gemessen wurden.
Eine stärkere Senkung der Grenzflächenspannung um weitere 1 - 3 mN/m kann mit dem weniger hydrophilen BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) erzielt werden.

Die σ_G/c-Kurvenverläufe entsprechen bei allen untersuchten Substanzen annähernd den Oberflächenspannungs-/Konzentrationskurven; allerdings konnte nur mit PARAFFIN als Ölphase ein Knickpunkt der σ_G/c-Kurve, der die Sättigung der Grenzfläche mit grenzflächenaktiven Molekeln anzeigt, festgestellt werden, während bei den polaren Ölen eine eher stetige Abnahme von σ_G beobachtet wird (analog Abb. 67).

13.1.2.2. GRENZFLÄCHENSPANNUNG VON TENSID/COTENSID-MISCHUNGEN ZU VERSCHIEDENEN ÖLKOMPONENTEN

Die Frage, ob bei Verwendung zusätzlicher W/O-COTENSIDE neben den wasserlöslichen nichtionischen POE-OLEYLETHERN eine weitere Senkung der Grenzflächenspannung erreicht werden kann, interessiert natürlich besonders hinsichtlich der MIKROEMULSIONSBILDUNG:
eine unumgängliche Bedingung für die Erstellung optimaler Formulierungen sind neueren Erkenntnissen zufolge (vgl. Kap. 2.2.2. auf S.5) extrem nie-

drige, aber dennoch positive Werte der Grenzflächenspannung zwischen Öl- und Wasserphase, die in einer Größenordnung von bis zu 10^{-3} bis 10^{-4} mN/m liegen (117, 118,119, 120,121).
Derart niedrige Grenzflächenspannungen können beispielsweise mit einem SPINNING DROP TENSIOMETER gemessen werden, nicht aber mit dem Ringtensiometer;
trotzdem wurden einige Messungen durchgeführt, um zumindestens orientierende Aussagen über die Wirksamkeit der Cotenside BRIJ 92(POE-2-OLEYLETHER) und OLEYLALKOHOL in Tensidmischungen machen zu können.

Für diese Versuche wurden 15 g einer 9 %igen wäßrigen BRIJ 96-Lösung mit 15 g der entsprechenden Ölkomponenten, die 1% BRIJ 92 bzw. OLEYLALKOHOL (wasserunlösliche Cotenside!) enthielten, überschichtet und nach dem beschriebenen Verfahren vermessen.

Es konnte festgestellt werden, daß die Hinzunahme von öllöslichen Cotensiden zu BRIJ 96 keine weitere Reduzierung der σ_G-Werte im Fall der "polaren" Öle bewirken konnte.

Dagegen wurde die Grenzflächenspannung von apolarem flüssigen Paraffin durch den Zusatz der Cotenside BRIJ 92 und OLEYLALKOHOL zu BRIJ 96 auf etwa 1/3 des Wertes reduziert (1,2 - 1,4 mN/m), der mit BRIJ 96 alleine erreicht werden kann (3,6 mN/m).

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Grenzflächenaktivität der Tensidkomponenten mit abnehmender Hydrophilie zunimmt, wenn flüssiges Paraffin die Ölphase bildet.
Die Grenzflächenspannung von "polaren" Ölkomponenten wie Isopropylmyristat, Miglyol 812 und Erdnußöl zu Wasser läßt sich dagegen mit Tensid/Cotensid-Mischungen nicht weiter senken; dieses Ergebnis kann so erklärt werden:
die grenzflächenaktiven Molekeln werden durch das APOLARE PARAFFIN über Wechselwirkungen der Tensidkohlenwasserstoffreste mit den Paraffin-Kohlenwasserstoffen stärker in die Grenzfläche gezogen als durch "POLARE" ÖLE, deren hydrophile Gruppen bereits in die Grenzfläche hineinragen. Die geringere Affinität POLARER ÖLE zu den Tensidmolekülen scheint eine optimale Anreicherung der grenzflächenaktiven Molekeln in der Grenzfläche - im Vergleich zum APOLAREN PARAFFIN - eher zu behindern.
Aus diesem Grund werden für PARAFFIN, das eine mehrfach höhere Ausgangsgrenzflächenspannung zu Wasser hat als ISOPROPYLMYRISTAT, MIGLYOL 812 oder ERDNUßÖL, ähnliche oder sogar niedrigere σ_G-Werte festgestellt als für die genannten "POLAREN" ÖLE.

13.1.2.3. GRENZFLÄCHENSPANNUNG EINES GESÄTTIGTEN O/W-TENSIDS ZU VERSCHIEDENEN ÖLKOMPONENTEN (Beispiel: BRIJ 76 = POE-10-STEARYLETHER)

Die Werte der Grenzflächenspannung einer wäßrigen 10 %igen Dispersion von POE-10-STEARYLETHER (BRIJ 76) liegen - verglichen mit den Resultaten, die mit dem einfach ungesättigten BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) erzielt wurden, stets etwas höher(Abb. 67):

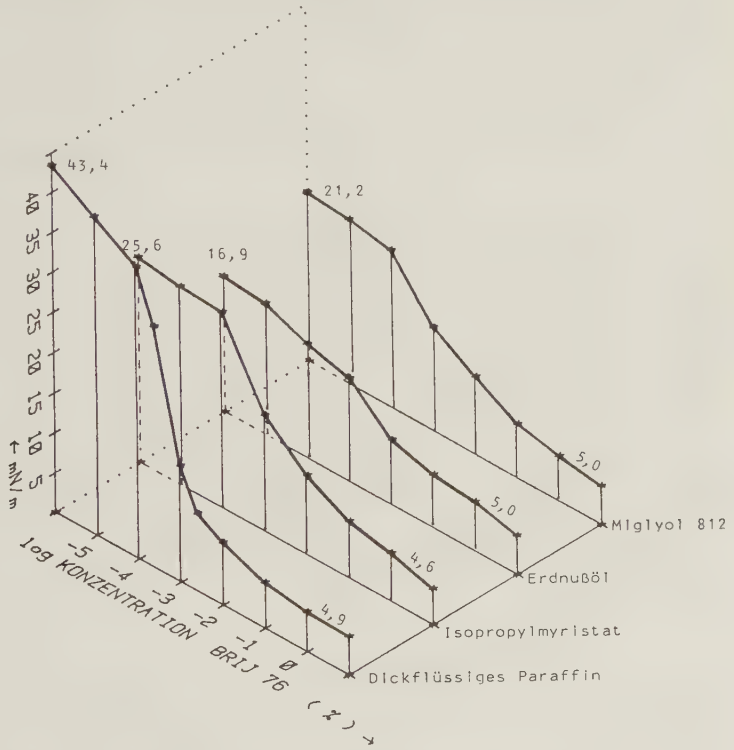


Abb. 67 Grenzflächenspannung wäßriger BRIJ 76 - "Lösungen" zu verschiedenen Ölkomponenten

dieser Befund mag damit erklärt werden, daß bei der Meßtemperatur von 23°C der gesättigte Kohlenwasserstoffrest des Emulgators wenigstens zum Teil in kristalliner Form vorliegt und somit seine ganze Grenzflächenaktivität nicht entfalten kann.

13.1.3. GRENZFLÄCHENSPANNUNG VON COTENSID/ÖL-LÖSUNGEN ZU WASSER

Wenngleich die beiden "Komplexemulgatoren" BRIJ 96/92 = 9/1 und BRIJ 96/ OLEYLALKOHOL = 9/1 annähernd gleiche Ergebnisse bei der Bestimmung der Grenzflächenspannung zu verschiedenen Ölkomponenten erkennen ließen, zeigt die Untersuchung der reinen, in den unterschiedlichen Ölen gelösten Cotenside deutliche Unterschiede in ihrer Grenzflächenaktivität auf.

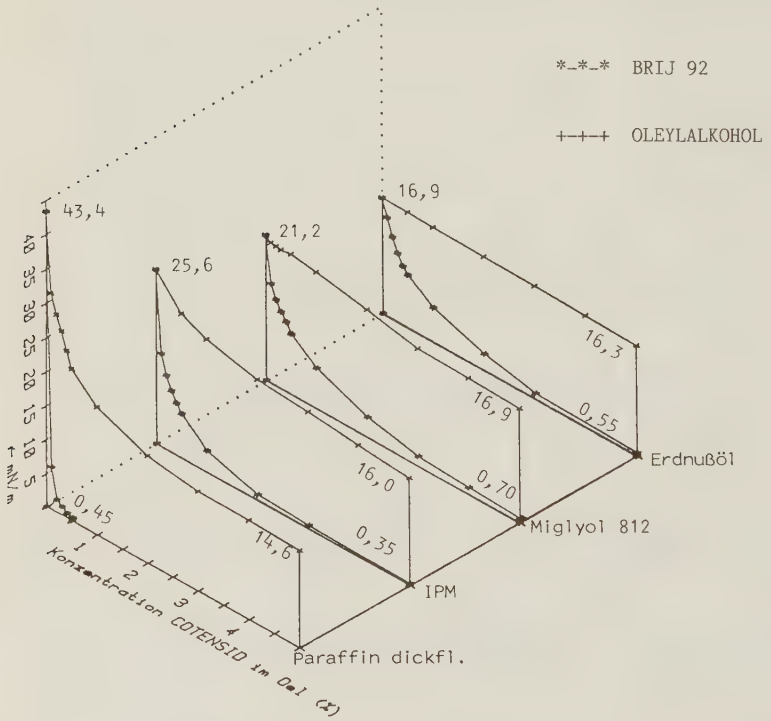


Abb. 68 Grenzflächenspannung von COTENSID / ÖL - Lösungen zu Wasser

Man kann der Abb. 68 entnehmen, daß durch den OLEYLALKOHOL lediglich im Falle des APOLAREN FLÜSSIGEN PARAFFINS bereits bei niedrigen Tensidkonzentrationen von 0,1 bis 0,5 % eine sehr rasche Erniedrigung von σ_G erfolgt, die dann, bis hin zu Tensidanteilen von 5 %, einem Endwert von 14,6 mN/m zustrebt.

Die Grenzflächenspannung der "POLAREN" ÖLE dagegen nimmt unter Zugabe stei-

gender Mengen OLEYLALKOHOL fast linear auf 16 bis 16,9 mN/m ab und liegt damit nur wenig höher als der σ_G-Wert von PARAFFIN.

Völlig anders stellen sich gemäß Abb. 68 die Verhältnisse für BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) dar:
bereits ein Zusatz von 0,2 % BRIJ 92 zu PARAFFIN senkt die Grenzflächenspannung zu Wasser sprunghaft von 43,4 auf ca. 1,9 mN/m;
bei 0,5 % BRIJ 92 ist bereits der niedrigste mit dem Ringtensiometer noch meßbare Wert von 0,45 mN/m erreicht.

Ähnlich niedrige Werte sind im Fall der "POLAREN" ÖLE erst mit ca. 3 bis 5 % BRIJ 92, d.h. mit einer 5- bis 10-fach höheren Tensidkonzentration zu erreichen.

Betrachten wir nun nochmals die Theorie der MIKROEMULSIONSBILDUNG:
während sich das O/W-Tensid zwischen der Wasser- und der Mischtensid-Zwischen-Phase aufhält (s.Abb. 1 auf S.6), befindet sich das Cotensid zum größten Teil in der Ölphase und verändert dadurch nicht nur die Natur der Ölphase, sondern auch die ursprüngliche Öl/Wasser-Grenzflächenspannung. Der Abb. 68 kann entnommen werden, daß die Cotensid-Wirkung von BRIJ 92 stärker ausgeprägt ist als die des OLEYLALKOHOLS, mit dem nicht annähernd so niedrige σ_G-Werte zu erreichen sind.
Trotzdem sind sowohl BRIJ 96/92 = 9/1 als auch BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 gleichermaßen geeignet, transparente flüssige Mikroemulsionen wie auch transparente isotrope Gele (Mikroemulsionsgele) auszubilden, obwohl deutliche Unterschiede in den Grenzflächeneigenschaften der Cotenside beobachtet werden konnten.

Dieses Resultat ist nicht überraschend, wenn man sich nochmals die Polymerhomologenzusammensetzung von BRIJ 96 vor Augen hält (vgl. UV-, HPLC-Untersuchungen in Kap. 4.3. und 4.5.5.):
bereits in reinem BRIJ 96 sind deutliche Mengen niedrigethoxylierter Oleylalkohole enthalten, die als Cotenside wirksam werden, so daß der Zusatz weiterer "reiner" Cotenside nicht unbedingt notwendig erscheint.

Deshalb ist es auch möglich, flüssige Mikroemulsionen ebenso wie MIKROEMULSIONSGELE mit nur EINER nichtionischen Tensidkomponente vom POE-Alkylether-Typ (wie z.B. BRIJ 96 oder BRIJ 98) herzustellen:
gerade weil ein technisches Gemisch unterschiedlich ethoxylierter Produkte vorliegt, genügt bereits der Einsatz einer einzigen Tensidsubstanz.

Verwendet man dagegen IONISCHE Emulgatoren, so muß ein Cotensid zugefügt werden, da selbst bei etwaigen Variationen im lipophilen Kohlenwasserstoffrest ionischer Tenside die hydrophile Gruppe der Tensidmoleküle und damit die Hydrophilie der Tensidmolekel stets einheitlich ist.

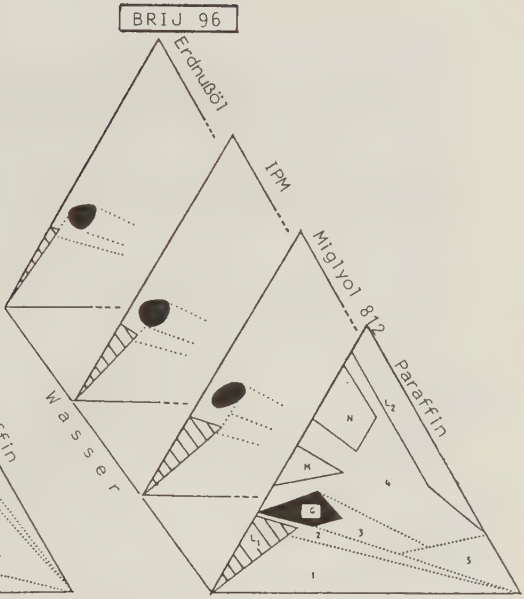
Während für die qualitative Ausbildung von Präparaten der Phasen L_1 und G bereits ein nichtionisches Tensid vom POE-OLEYLETHER-TYP ausreicht, spielt der Zusatz reiner Cotenside zu nichtionischen O/W-Tensiden für die SOLUBILISIERUNGSKAPAZITÄT dieser Phasen eine wichtige Rolle; dies soll im folgenden Kapitel diskutiert werden.

13.2. EINFLUß VERSCHIEDENER ÖL- UND TENSID-KOMPONENTEN AUF DIE LAGE DER PHASEN L_1 UND G IN DREIKOMPONENTENDIAGRAMMEN

Die Untersuchung der Grenzflächenphänomene zeigt, daß bei Verwendung lipophiler Komponenten unterschiedlicher Polarität deutliche Unterschiede für die Existenzbereiche von L_1 und G in den Dreikomponentendiagrammen zu erwarten sind.
Mit den Tensidkomponenten BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER), BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) und BRIJ 96 / OLEYLALKOHOL = 9/1 sowie MIGLYOL 812, ISOPROPYLMYRISTAT und ERDNUßÖL wurden deshalb zusätzlich zu den bereits diskutierten PARAFFIN-enthaltenden Systemen weitere Präparate hergestellt, um die Phasengebiete der wäßrigen isotropen Lösung L_1 sowie der transparenten isotropen Gelphase G festlegen zu können.
Abb. 69 bietet eine Übersicht über alle in diesem Zusammenhang interessierenden Systeme.

13.2.1. PHASE L_1 : WÄßRIGE ISOTROPE LÖSUNGEN

Verwendet man dickflüssiges PARAFFIN als lipophile Phase, so erreicht man in der L_1-Phase stets die größte Solubilisierungskapazität; diese nimmt über MIGLYOL 812 und ISOPROPYLMYRISTAT zum ERDNUßÖL ab. Die Tatsache, daß das im Vergleich zum ISOPROPYLMYRISTAT stärker polare MIGLYOL 812 trotzdem in einem jeweils größeren Ausmaß solubilisiert wird, deutet darauf hin , daß nicht nur die Polarität, sondern auch eine Vielzahl struktureller Eigenschaften eines Öls wie z.B. die Kettenlänge, Molekülgröße oder Molekülge-



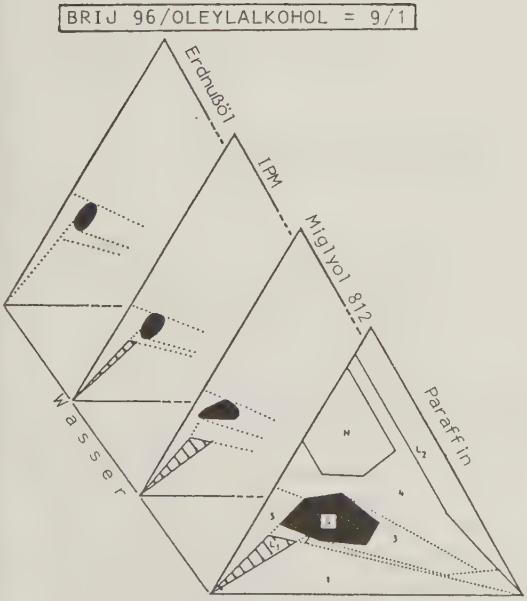


Abb. 69

Einfluß verschiedener Ölkomponenten auf die Lage der Phasen L_1 und G in Dreikomponentendiagrammen

L_1: isotrope wäßrige Phase

G: isotrope transparente Gele (Mikroemulsionsgele)

stalt für den Einbau in die Mizellen eine Rolle spielen; allgemeine Vorhersagen über die maximale Solubilisierungskapazität können daher nicht aufgrund einer bekannten physikalischen Kenngröße wie etwa der Polarität gemacht werden, die von verschiedenen Autoren mittels der Dielektrizitätskonstanten quantitativ gekennzeichnet wird(Tab. XXII).

Tab.XXII: Dielektrizitätskonstanten und Werte der Grenzflächenspannung zu Wasser von verschiedenen Ölkomponenten

	Dielektrizitäts-konstante	Grenzflächenspannung zu Wasser (mN/m)
Paraffin dickflüssig	2,18 (123)	43,4
Miglyol 812	3,78 (16)	21,2
Isopropylmyristat	3,2 (124)	25,6
Erdnußöl	4,2 *	16,9

* im Vergleich zum Literaturwert für Ricinusöl (4,55 nach (123)) abgeschätzter Wert

Aufgrund beider Kennzahlen können Miglyol 812, Isopropylmyristat und Erdnußöl als "polare" Öle bezeichnet werden.

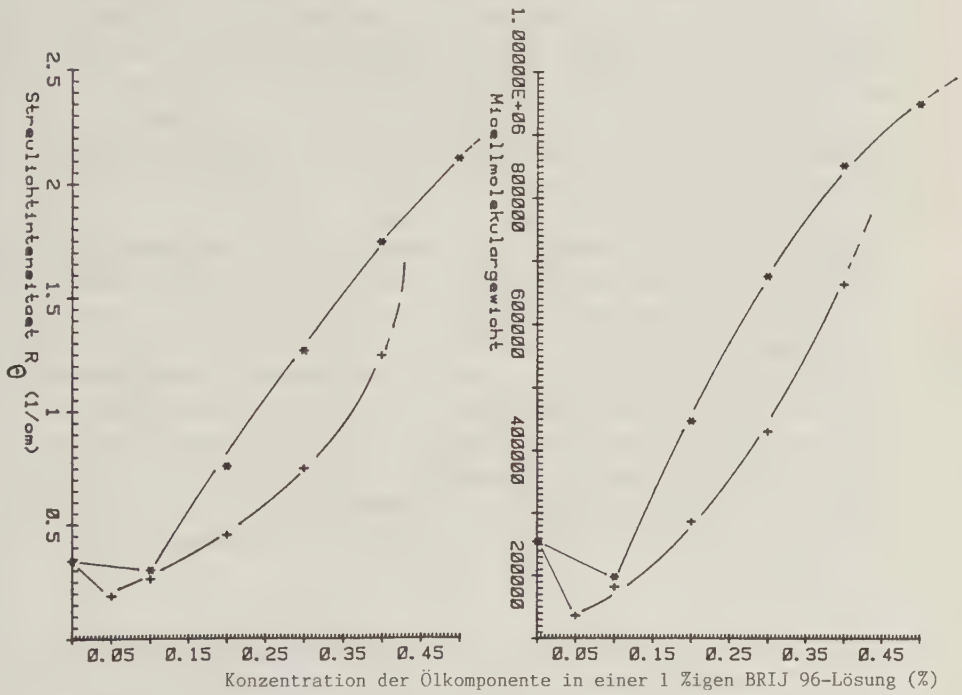
Was ist nun der Grund für unterschiedliches Solubilisierungsvermögen von Mizellen für polare bzw. apolare Additive ?

Die Erklärung dafür muß in der Positionierung der lipophilen Moleküle unterschiedlicher Polarität in der Mizelle gesucht werden:
es ist eine allgemein anerkannte Ansicht (99, 125), daß sich apolare Substanzen wie z.B. aliphatische Kohlenwasserstoffe im lipophilen Kohlenwasserstoffkern von Mizellen aufhalten, wobei die maximale Konzentration an Additiven vom Volumen des Mizellkerns kontrolliert wird.
Polare Komponenten wandern dagegen bevorzugt in die Palisadenschicht der Mizelle oder - bei nichtionischen Tensiden - in die POE-Hülle der Assoziate.

Die verwendeten "polaren" Öle werden sich aufgrund ihrer "grenzflächenaktiven" Eigenschaften deshalb nicht im Mizellkern, sondern in der Mizellperipherie aufhalten, wo sie sich zwischen die Tensidmoleküle hineinschieben können. Dabei kommt es zu einer sehr viel stärkeren Aufweitung der Mizellen als dies bei der Einbettung des apolaren Paraffins der Fall ist.

13.2.1.1. STREULICHTUNTERSUCHUNGEN AN SOLUBILISATEN VON PARAFFIN UND MIGLYOL 812 IN EINER 1 %IGEN BRIJ 96-LÖSUNG

Die Ergebnisse der Laserstreulichtversuche an Solubilisaten mit MIGLYOL 812 (als Beispiel für ein "polares" Öl) in einer 1 %igen Brij 96-Lösung belegen die Vermutung, daß "polare" Öle in den Tensidmizellen an anderer Stelle lokalisiert sind als apolares Paraffin:



--* Paraffin dickflüssig als Ölkomponente

+-+-+ Miglyol 812 als Ölkomponente

Abb. 70 Solubilisierung von PARAFFIN DICKFLÜSSIG und MIGLYOL 812 in einer 1 %igen BRIJ 96-Lösung (Streulichtuntersuchungen)

die Werte der Streulichtintensität R_Θ und der Mizellmolekulargewichte liegen in dem hier vermessenen Bereich von max. o,5 % Ölanteil für MIGLYOL 812 zunächst unter den Vergleichswerten der Solubilisate mit PARAFFIN (Abb.70).

Den Kurvenverläufen ist jedoch eindeutig zu entnehmen, daß der Anstieg der "PARAFFIN-Kurve" mit steigender Ölmenge langsamer voranschreitet, wohingegen die "MIGLYOL 812-Kurve" einen sehr steilen Verlauf nimmt. Extrapoliert man die "MIGLYOL 812-Kurve" für Ölkonzentrationen von 0,5%, so werden die Werte der PARAFFIN-Solubilisate bereits deutlich überschritten. Auch makroskopisch konnte bei dieser Konzentration eine klare Lösung nicht mehr beobachtet werden: tatsächlich wurde bei diesen Präparaten eine leichte Opaleszenz registriert, was auf sehr große Assoziate bzw. freie Öltröpfchen schließen läßt. Bei der Konzentration von 0,5% MIGLYOL 812 ist die Aufnahmefähigkeit der 1 %igen Brij 96 - Lösung bereits überschritten;

apolares PARAFFIN konnte in der Konzentration von 0,5 % dagegen noch klar solubilisiert werden.

Mit einer analogen Argumentation läßt sich wohl auch die Beobachtung erklären, daß mit BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / ERDNUßÖL / WASSER - Mischungen keine stabile L_1-Phase gebildet wird:
die Fettsäuren, aus denen das Erdnußöl zum größten Teil besteht, sind von der Struktur her noch eher als die esterartigen Substanzen Isopropylmyristat und Miglyol 812 befähigt, in die Grenzregion der Mizelle vorzudringen. Zusammen mit dem Cotensid Oleylalkohol dürften sie eine so starke Expansion der Assoziate hervorrufen, daß die für transparente Systeme erforderliche Assoziatgröße von max. 100 - 200 nm überschritten wird.
Im Mikroskop wurden daher auch Emulsionen mit Teilchendurchmessern von ca. 50 - 70 µm beobachtet.

13.2.2. PHASE G : TRANSPARENTE ISOTROPE GELE

Ein nahezu analoges Ergebnis wie für das Phasengebiet L_1 wurde für die transparente isotrope Gelphase G festgestellt(Abb. 69); dies kann nicht verwundern, stellen wir uns dieses System den bisherigen Erkenntnissen zufolge doch als eine mehr oder weniger dichtgepackte Anordnung von Kugelmizellen vor.
Gewisse Abweichungen vom L_1-Typ sind allerdings erkennbar:

verwendet man BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) als Tensid, so sind mit Ausnahme von MIGLYOL 812 für alle Ölkomponenten ähnliche maximal integrierbare Mengen an lipophiler Phase festzustellen. Es muß beachtet werden, daß die BRIJ 98-Systeme sofort nach der Herstellung (bei 110 - 115 °C) bei noch sehr hohen Temperaturen von ca. 100 °C zum isotropen Gelzustand hoher Viskosität erstarren. Eine mögliche Folge dieses Verhaltens ist, daß eine starke Quellung der Mizellen über den für die Transparenz der Gele erforderlichen Bereich von 100 - 150 nm hinaus auch im Falle der "POLAREN" Öle unterbleibt.
Die im selben Bereich des Dreikomponentendiagramms gelegenen MIGLYOL 812-haltigen Gele waren zunächst über einen Zeitraum von 15 Tagen ebenfalls transparent, ehe sich nach 3 Wochen bei den Präparaten mit 3,5 bis 5,5 % MIGLYOL 812 - Anteil eine Eintrübung bemerkbar machte. In diesem Fall wäre es vorstellbar, daß ein Teil des solubilisierten Öls durch das Gelgerüst nach einiger Zeit "ausgepreßt" wird; die nunmehr weißlich-trüben Präparate, die den typischen Resonanzeffekt noch aufwiesen, zeigten im Polarisationsmikroskop die feinstdisperse Struktur der Zonen "3", die den transparenten Gelen jeweils unmittelbar benachbart sind.

Für die BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) -enthaltenden Präparate wird deutlich, daß im Bereich der G - Phase wiederum bei Verwendung von PARAFFIN die höchste Solubilisierungskapazität erreicht werden kann.
In allen Fällen ist es jedoch - im Unterschied zu den BRIJ 98 - Diagrammen - erforderlich, einen wenngleich geringen Anteil an lipophiler Phase zur Ausbildung der Mikroemulsionsgele einzusetzen. (s.Abb. 69).

Ähnliche Verhältnisse sind dem Diagramm BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 zu entnehmen (Abb. 69):
wiederum wird für PARAFFIN die weitaus größte Solubilisierungskapazität festgestellt. Im Vergleich mit den BRIJ 96 - Systemen der Abb. 69 wurden

bei Verwendung der "polaren" Öle wesentlich kleinere Existenzgebiete der Phase G gefunden. Die Gründe dafür wurden bereits bei der Diskussion der Phase L_1 dargelegt.

Für die hinsichtlich ihres Solubilisierungsvermögens im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersuchte HEXAGONALPHASE M wurden von verschiedenen Autoren analoge Verhältnisse wie für die hier untersuchten Phasen L_1 und G ermittelt (123,126).

ZUSAMMENFASSUNG

Zwei Substanzparameter sind für die Ausbildung der Phasen L_1 und G sowie für deren Aufnahmevermögen für Ölkomponenten von entscheidender Bedeutung:

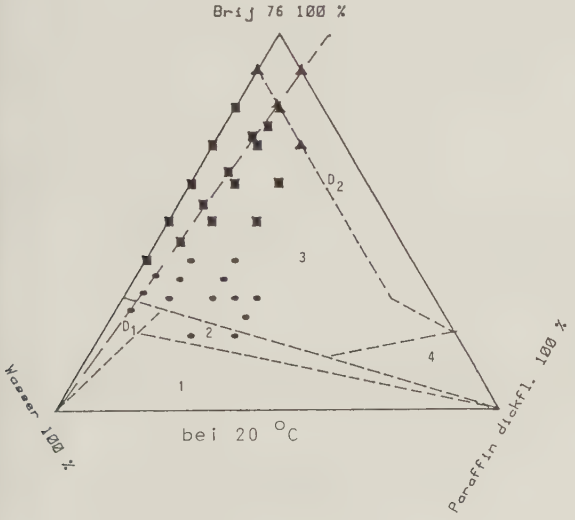
1) die HYDROPHILIE DES TENSIDS, ausgedrückt durch den HLB-Wert;
   hydrophile Tenside mit einem hohen Ethoxylierungsgrad (z.B. BRIJ 98 = POE-20-OLEYLETHER) bilden kleine Kugelmizellen, weniger stark ethoxylierte wie etwa BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) größere Kugelmizellen aus.
   Diese Feststellung bestimmt in hohem Maße die Solubilisierungskapazität einer Tensidlösung für lipophile Komponenten.

2) die POLARITÄT DER ÖLKOMPONENTE, ausgedrückt durch die Werte der Grenzflächenspannung zu Wasser oder die Dielektrizitätskonstante;
   mit APOLAREN ÖLEN wie z.B. FLÜSSIGEM PARAFFIN, die in den Mizellkern gehen, kann eine sehr hohe Solubilisierungskapazität erreicht werden.
   "POLARE" ÖLE befinden sich dagegen eher in der Mizellperipherie, was mit einer stärkeren Aufweitung der Mizellen als im Falle apolarer Substanzen und damit mit einer geringeren Solubilisierungskapazität verbunden ist.
   Strukturelle Einflüsse der Ölkomponente können ebenfalls eine Rolle spielen (16,123).

   Die Aussage, daß die inkorporierbare Menge an lipophiler Phase mit steigendem HLB-Wert des Tensids abnimmt, gilt in gleicher Weise für apolares flüssiges Paraffin wie für die "polaren" Öle.

14. DREIKOMPONENTENDIAGRAMM BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) / PARAFFIN / WASSER

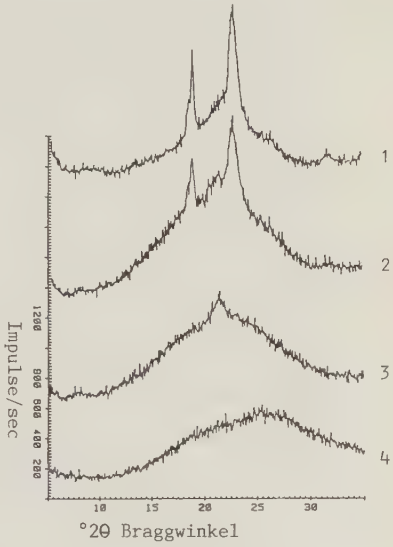
Allen bisher verwendeten Emulgatoren vom BRIJ-Typ war der ungesättigte lipophile OLEYLREST gemeinsam, der für die Bildung transparenter Mikroemulsionsgele sowie der anderen lyotropen Flüssigkristalle eine hervorragende Rolle zu spielen scheint.
Um diese Annahme auch experimentell belegen zu können, wurde BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER), das sich vom Oleylalkoholderivat BRIJ 96 nur durch den gesättigten Kohlenwasserstoffrest bei gleicher Kettenlänge unterscheidet, eingesetzt.
Abb. 71 zeigt das Dreikomponentendiagramm BRIJ 76 / Paraffin / Wasser bei Raumtemperatur von 20°C.



D_1 : wäßrige Dispersion
D_2 : ölige Dispersion
1 : flüssige Emulsion
2 : O/W-Cremes
3 : anisotrope Gele, z.T. kristallin
4 : zweiphasig-ölige Produkte

Abb. 71

Dreikomponenten-Diagramm
Brij 76/Paraffin/Wasser



1 : Brij 76
▲2 : Brij 76/Paraffin/Wasser = 81/9/10
■3 : Brij 76/Paraffin/Wasser = 72/8/20
●4 : Brij 76/Paraffin/Wasser = 31,5/3,5/65

Abb. 72

Röntgendiffraktogramme von Brij 76/Paraffin/Wasser-Systemen bei 20 °C

Auf den ersten Blick ist zu erkennen, daß -anders als im Falle von POE-10-OLEYLETHER in Form von BRIJ 96 - bei Verwendung von POE-10-STEARYLETHER in Form von BRIJ 76 bei 20 °C stets Zweiphasensysteme, d.h. weder isotrope Lösungen noch reine flüssigkristalline Zustände beobachtet werden können: neben flüssigen Emulsionen, Cremes, wäßrigen und öligen Dispersionen sowie zweiphasig-öligen, instabilen Produkten ist weiterhin lediglich ein größeres Gebiet ("3") anisotroper, trüber bis weißer Gele festzustellen. Bei keinem der Präparate konnte der für Mikroemulsionsgele typische Swingeffekt beobachtet werden; im Polarisationsmikroskop sind neben schwächer anisotropen Bezirken auch echte kristalline Zonen zu erkennen.

Um kristalline Bezirke in den einzelnen Präparationen nachweisen zu können, wurden Röntgendiffraktogramme im Weitwinkelbereich (Diffraktionswinkel 2 Θ von 5° bis 35°) aufgenommen.
Eine Bedingung für die Entstehung und Existenz von Flüssigkristallen ist, daß die Kohlenwasserstoffketten in der lipophilen Region der Assoziate in einem flüssigkeitsähnlichen Zustand vorliegen.
Für Kohlenwasserstoffketten in flüssigem Zustand (z.B.flüssiges Paraffin) ist das Auftreten eines diffusen Halos im Weitwinkelbereich mit dem Zentrum bei 4,5 Å typisch.
Liegen also Flüssigkristalle vor, so ist für den Röntgenweitwinkelbereich mit einem Halo, für den Kleinwinkelbereich aber mit einem für die vorliegende Assoziatanordnung charakteristischen Diffraktionsmuster zu rechnen(22,37).

BRIJ 76 (Abb.72) weist über einem amorphen Halo zwei scharfe Peaks bei 2Θ = 19,04 und 22,99° sowie einen schwächer ausgeprägten Reflex bei 31,59° auf, was auf einen kristallinen Ordnungszustand hindeutet.
Ein ähnliches Peakmuster konnte für die bei Raumtemperatur auskristallisierte Phase D_2 mit einem einem Brij 76-Anteil von über 80% gefunden werden.
Dagegen erhält man für Präparate der Zonen D_1 (wäßrige Dispersion), 1(flüssige Emulsionen), 2 (O/W-Cremes) und 3 (anisotrope Gele) mit Tensidkonzentrationen von maximal 40% völlig röntgenamorphe Produkte,während die Diffraktogramme der anisotropen, teilkristallinen Gelpräparate des Gebietes "3" bei Tensidanteilen von mindestens 40% auf einem weitgehend amorphen Untergrund schwach ausgeprägte Aufsetzerpeaks bei 2 Θ = 21,44° aufweisen und auf einen gewissen teilkristallinen Nahordnungszustand hindeuten.

Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß analog rezeptierte Präparate mit polyoxyethylierten ungesättigten OLEYLALKOHOLEN sich bei Raumtemperatur als lyotrope flüssigkristalline Zustände G, M und N darstellen und im Röntgenweitwinkelbereich keinerlei scharfe Reflexe nachweisen lassen.

14.1. BEOBACHTUNGEN AN BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) / PARAFFIN / WASSER NACH DER HERSTELLUNG

Die BRIJ 76-Präparationen lassen nach der Herstellung und bevor sie auf Raumtemperatur abkühlen analoge Eigenschaften wie die ungesättigten BRIJ 96-Analoga erkennen:

- Phase L_1 : transparent, isotrop, flüssig
- Phase G : transparent, isotrop, Fließgrenze, Swingeffekt
- Phase M : semitransparent, anisotrop, Fließgrenze
- Phase N : semitransparent, anisotrop, keine Fließgrenze

Beim Abkühlen auf Raumtemperatur verloren die BRIJ 76 - Systeme ihre Transparenz; gleichzeitig verschwand auch der Resonanzeffekt der zunächst isotropen Swinging-Gels.
Die BRIJ 76 - Präparate im Konzentrationsbereich der BRIJ 96 - M - und N - Phase trübten bereits nach ca. 10 min. bei Temperaturen von ca. 40 °C ein; das für eine Lamellarphase typische pseudoplastische Fließverhalten ging in ein plastisches über. Polarisationsmikroskopisch erscheinen diese Präparate anisotrop, bei höheren Tensidkonzentrationen von über 40% gebietsweise auch kristallin.

Alle Beobachtungen deuten darauf hin, daß der gesättigte Stearylrest bei 20 °C nicht mehr in der für Flüssigkristalle erforderlichen flüssigkeitsähnlichen Form vorliegt.
Dazu ist zu bemerken, daß mit steigendem BRIJ 76 - Anteil die Neigung der Präparate zu einer Rekristallisation zunimmt:
wie Abb. 72 zeigt, sind für den Bereich der auskristallisierten G-Phase im Röntgenweitwinkelbereich keinerlei Reflexe zu sehen, wohingegen im Polarisationsmikroskop anisotrope Strukturen sichtbar sind (Abb. 81). Offenbar sind diese Strukturen mit dem verwendeten Röntgengerät nicht erfaßbar, d.h. sie liegen unter der Nachweisgrenze.

In der Zone der auskristallisierten M- und N - Phase werden zwar schwach ausgeprägte, aber dennoch deutlich erkennbare Reflexe auf einem diffusen Halo gefunden, während die D_2-Phase (ölige Dispersion) mit dem höchsten Brij 76 - Anteil deutlich kristallin erscheint.
Für diese Resultate scheint der Feinaufbau der auskristallisierten Flüssigkristalle eine Rolle zu spielen:
die Packungsdichte der lipophilen Tensidreste nimmt von der G - Phase mit ihrer mehr oder weniger dichten Mizellpackung über die Hexagonalphase aus röhrenförmigen Assoziaten sowie die schichtenartige Lamellarphase zur öligen Dispersion hin immer mehr zu; parallel dazu verstärkt sich die Tendenz zur Rekristallisation .

14.2.. THERMOTROPE PHASENUMWANDLUNGEN DER BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) / PARAFFIN / WASSER - SYSTEME

Bei Untersuchungen ternärer Brij 76 / Paraffin / Wasser - Systeme im Heiztischpolarisationsmikroskop konnte überraschenderweise festgestellt werden, daß die bei Raumtemperatur kristallin bzw. teilkristallin vorliegenden Systeme beim Aufheizen wieder in echte flüssigkristalline Zustände übergeführt werden können. Diese Beobachtungen konnten durch differentialthermoanalytische Untersuchungen belegt werden;
nach den thermoanalytischen Befunden wurde ein Phasendiagramm für Brij 76 / Paraffin / Wasser - Systeme (Suchgerade von "Wasser 100%" nach "Brij 76 / Paraffin = 90 / 10") angefertigt (Abb. 73).

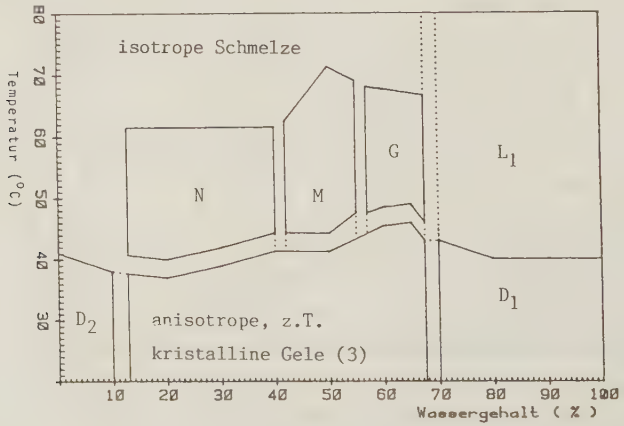
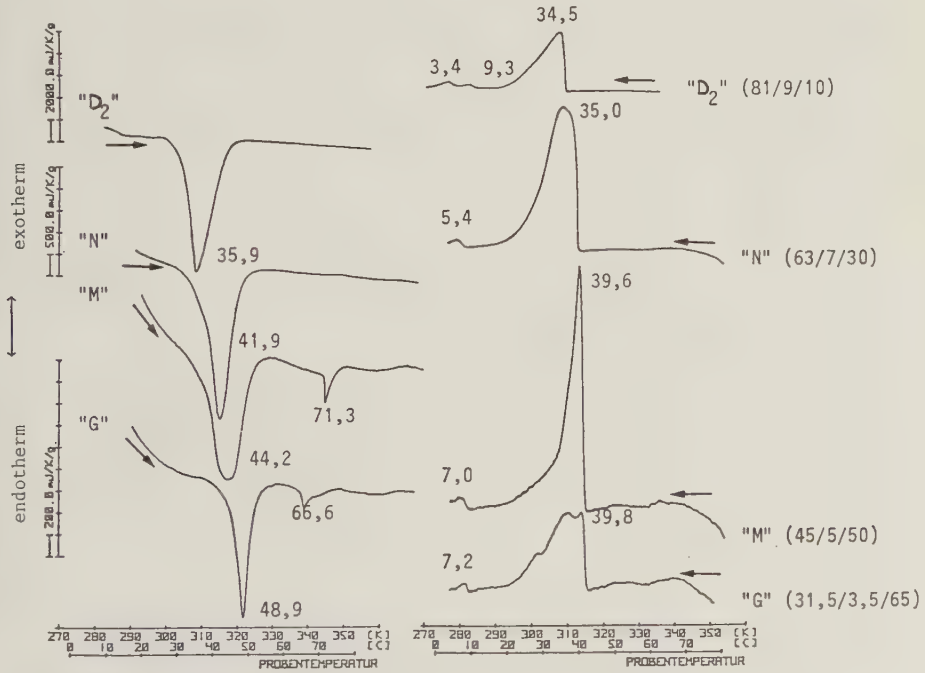


Abb. 73 Phasendiagramm von Brij 76/Paraffin dickflüssig/ Wasser (Präparate der Suchgeraden von Wasser 100 % nach Brij 76/Paraffin dickflüssig = 90/10)

Es wird deutlich, daß erst bei ca. 50 °C alle flüssigkristallinen Zustände beobachtet werden können.
Die DTA-Analysen bestätigen daneben die Existenz (teil)kristalliner Strukturen bei Raumtemperatur (20 °C):
so sind den AUFHEIZKURVEN von allen untersuchten Präparaten (Abb. 74) zunächst starke endotherme Auslenkungen im Bereich von 36 bis 49 °C, die auf einen Übergang des auskristallisierten Stearylrestes in einen flüssigkeitsähnlichen beweglichen Zustand hinweisen , zu entnehmen.



AUFHEIZKURVEN ABKÜHLKURVEN

Abb. 74 DTA-Kurven von Brij 76/Paraffin/Wasser-Systemen
(Präparate der Suchgeraden s. Abb. 71)

Im Falle der Kurven für die "G"- und die "M"-Phase ist außer den Phasenübergangspeaks (kristallin nach flüssigkristallin) je eine weitere, schwächer ausgeprägte endotherme Auslenkung bei 66,6 bzw. 71,3 °C festzustellen: hierbei handelt es sich um den Schmelzpunkt der ISOTROPEN GELPHASE G bzw. der HEXAGONALPHASE M.
Die Schmelzenthalpien dieser flüssigkristallinen Zustände von BRIJ 76 - Systemen liegen dabei mit ca. o,45 J/g in derselben Größenordnung wie die derjenigen Systeme, die mit polyoxyethylierten Oleylalkoholen angefertigt wurden (Tab. XXIII).
Für die Probe der BRIJ 76-Lamellarphase erhält man dagegen erwartungsgemäß keine weiteren endothermen Signale, die einen konkreten Schmelzpunkt anzeigen könnten.
In gleicher Weise läßt die Kurve für ein Präparat der kristallinen Phase D_2 nur den Übergang in die isotrope Schmelze erkennen.

Es ist noch anzumerken, daß die Röntgenweitwinkeldiffraktogramme der soeben besprochenen Systeme bei 55 °C nur diffuse Halos erkennen ließen, was den flüssigkristallinen Zustand bzw. die isotrope Schmelze der Präparate bei dieser Temperatur belegt.

Für die Fragestellung, welche Bedeutung dem ungesättigten OLEYLREST für die Ausbildung flüssigkristalliner Zustände wie der G- , M- und N-Phase zukommt, erwiesen sich die ABKÜHLKURVEN der ternären Präparate mit BRIJ 76 als noch aufschlußreicher (Abb. 74):
für alle Präparationen mit dem gesättigten POE-10-STEARYLETHER in Form von BRIJ 76 konnten deutlich ausgeprägte exotherme Auslenkungen als Zeichen für Rekristallisationen bereits bei 15 bis 20 °C über Raumtemperatur festgestellt werden; dagegen wurden bei den entsprechenden flüssigkristallinen Präparaten mit POLYOXYETHYLIERTEN OLEYLALKOHOLEN als Tensidkomponenten in keinem Falle Rekristallisationspeaks im Temperaturbereich von 0 bis 60°C vorgefunden.

Aus diesen Untersuchungen geht somit klar hervor, daß der OLEYLREST bei Raumtemperatur (20°C) in flüssiger Form vorliegt, während im Fall von BRIJ 76 die kritische Kristallisationstemperatur des STEARYLRESTES deutlich höher liegt.

Um diese Aussagen noch zu verdeutlichen, wurden sowohl die reinen Fettalkohole sowie die mit EO umgesetzten Produkte differentialthermoanalytisch untersucht:

Tab. XXIII

DTA-Untersuchungen an Brij 76 (Stearylalkohol x 10 EO) / Paraffin dickflüssig / Wasser-Systemen
(Suchgerade von "Wasser 100 %" nach "Brij 76 (Paraffin dickflüssig = 90/10)")

	AUFHEIZKURVE		ABKÜHLKURVE	
Präparatezusammensetzung Brij 76/Paraffin/Wasser	Schmelztemperatur (°C)	Schmelzenthalpie (J/g)	Erstarrungstemperatur (°C)	Erstarrungsenthalpie (J/g)
31,5 / 3,5 / 65	48,9	1. Peak 4,8	39,8	1. Peak 6,9
	66,6	2. Peak 0,43	7,2	2. Peak 0,16
45 / 5 / 50	44,2	1. Peak 12,20	39,6	1. Peak 11,3
	71,3	2. Peak 0,49	7,0	2. Peak 0,18
63 / 7 / 30	41,9	25,04	35,0	1. Peak 33,1
				2. Peak 0,27
81 / 9 / 10	35,9	87,9	34,5	1. Peak 45,4
			9,3	2. Peak 0,5
			3,4	3. Peak 1,6

Abb. 75 zeigt, daß OLEYLALKOHOL bereits bei 2,1°C "schmilzt"; die Abkühlkurve des bei Raumtemperatur flüssigen Fettalkohols läßt exotherme Signale erst bei -10°C bzw. bei - 17,5°C erkennen.
STEARYLALKOHOL dagegen schmilzt bei 58,3°C (Abb. 76). In der Abkühlkurve treten zwei Signale auf, wobei der erste Peak bei 56,7°C die Rekristallisation der α -Phase anzeigt; der zweite exotherme Peak bei 50,0°C resultiert aus der Phasenumwandlung der α- in die γ_4-Modifikation(Tieftemperaturmodifikation) des polymorphen Fettalkohols(127, 128).

Die unterschiedlichen Schmelzpunkte des ungesättigten Oleylalkohols, der überwiegend in der cis-Konfiguration vorliegt, sowie des gesättigten Stearylalkohols beruhen auf ihren recht unterschiedlichen Konformationen:

in gesättigten Verbindungen kann die Kohlenwasserstoffkette eine sehr große Zahl von Konformationen einnehmen, da jede Einfachbindung des Kohlenstoffgerüstes über vollständig freie Drehbarkeit verfügt; die wahrscheinlichste Form ist die gestreckte trans-Form, die den minimalen Energieinhalt aufweist.
Die ungesättigten Verbindungen haben dagegen wegen der nicht frei drehbaren starren Doppelbindungen eine Krümmung von 30° in der gestreckten Kette (34).

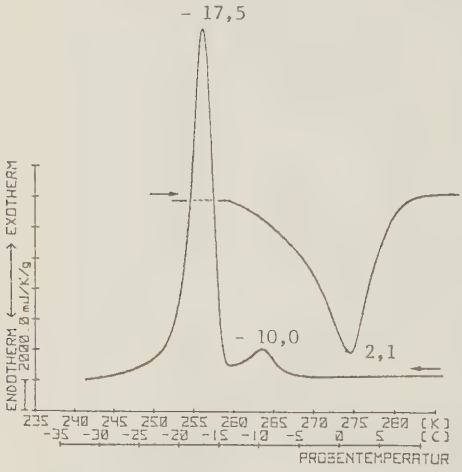


Abb. 75
DTA-Kurve von Oleylalkohol
(HD-Ocenol 96/92)

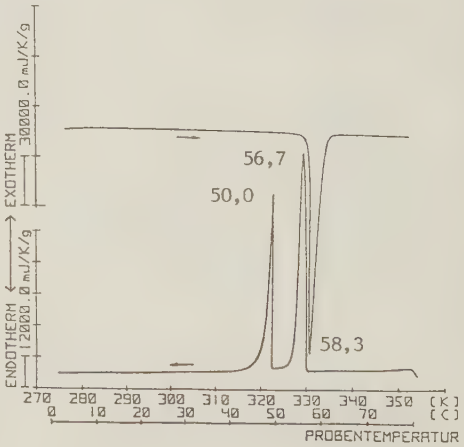


Abb. 76
DTA-Kurve von Stearylalkohol nach MUCKENSCHNABEL (127)
(Lorol C 18)

Die Tatsache, daß mit steigender KW-Kettenlänge die Schmelzpunkte der Fettalkohole zunehmen, belegt den Beitrag lipophiler Wechselwirkungen zur Stabilität ihres Kristallgitters; die Einführung einer cis-Doppelbindung in die Kohlenwasserstoffkette führt dagegen immer zu einer Schmelzpunktsdepression, die auf eine weniger kompakte Packung der gewinkelten, ungesättigten cis-Kohlenwasserstoffketten zurückzuführen ist (35).

Die Aufheizkurven der polyoxyethylierten OLEYLALKOHOLE bzw. der verwendeten Mischungen unterschiedlichen HLB-Werts wurden in Kap. 4.6. (S.51 ff.) bereits eingehend diskutiert.
Die ABKÜHLKURVEN zeigen Rekristallisationspeaks, die in allen Fällen deutlich unterhalb 20 °C liegen.

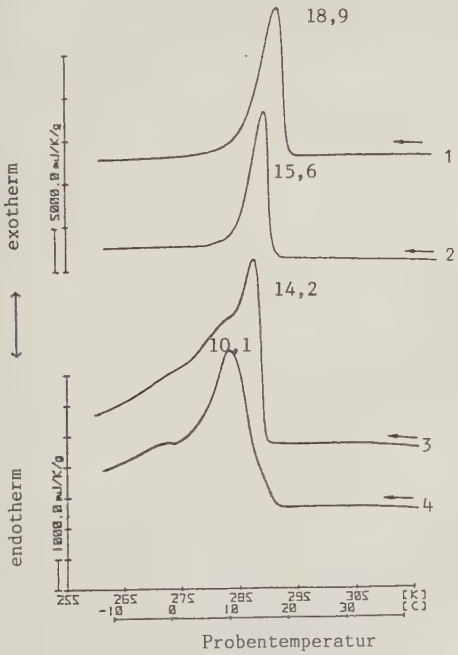


Abb. 77

DTA-Abkühlkurven von polyoxyethylierten Oleylalkoholen

1 : Brij 98
2 : Brij 98/92 = 9/1
3 : Brij 96 (A-9610)
4 : Brij 96/Oleylalkohol = 9/1

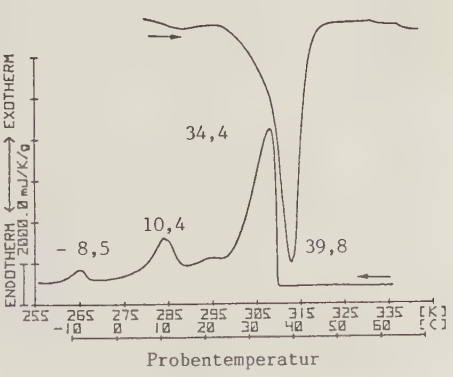


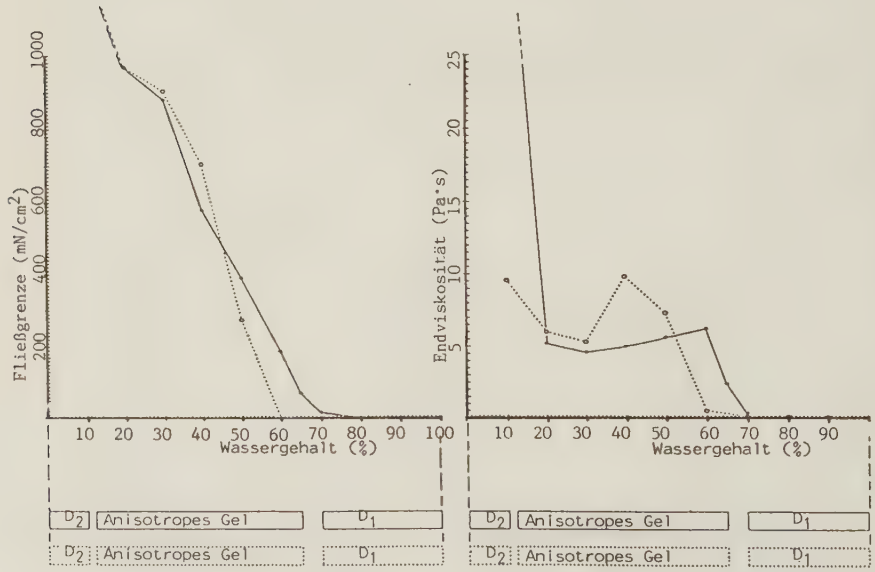
Abb. 78

DTA-Aufheiz- und Abkühlkurve von Brij 76

Für POE-10-STEARYLETHER (BRIJ 76) liegt dagegen einerseits der Schmelzpunkt mit 39,8 °C deutlich höher als der des vergleichbaren BRIJ 96 (Ausnahme: Charge A-1321 !; s. Kap. 4.6. auf S. 52).
Andererseits erstarrt geschmolzenes BRIJ 76 bereits bei 34,3 °C; weitere schwächer ausgeprägte exotherme Signale, die auf kurzkettige Polymerhomologe oder polymorphe Formen hindeuten, sind bei 10,4 und -8,5 °C zu sehen.

14.3. UNTERSUCHUNG DER RHEOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN VON BRIJ 76 (POE-10-STEARYLETHER) - (PARAFFIN) - WASSER - SYSTEMEN

Die Untersuchungen wurden an binären BRIJ 76 / Wasser- sowie an ternären BRIJ 76 / Paraffin / Wasser - Systemen (Suchgerade) durchgeführt.



···o···o···o···o·· BRIJ 76 / Wasser - Systeme

—*—*—*—*— BRIJ 76 / PARAFFIN / Wasser - Systeme

Abb. 79 : Fließgrenze und Endviskosität von BRIJ 76 - (Paraffin) - Wasser - Systemen

Abb. 79 zeigt die Werte der Fließgrenze binärer und ternärer Systeme in Abhängigkeit vom Wassergehalt; anders als im Falle der bereits diskutierten Präparate mit OLEYLALKOHOL-Tensiden (s. Kap. 7.) ist für BRIJ 76 eine kontinuierliche Abnahme der Fließgrenze mit zunehmenden Wassergehalt bzw. abnehmenden Emulgatorgehalt festzustellen: sinkende τ_F-Werte gehen somit mit der abnehmenden Kristallinität einher.
Gravierende Unterschiede zwischen binären und ternären Rezepturen können nicht festgestellt werden.

Völlig anders gestaltet sich der Kurvenverlauf der Endviskosität η_E : sowohl bei binären als auch bei ternären Mischungen nehmen die Endviskositätswerte bis zu Wasseranteilen von 30 % mehr (ternäre) oder weniger (binäre) stark ab, um nach dem Anstieg zu einem Maximum im Bereich von 40 %(binäre) bis 60 % (ternäre) Wasser zum Gebiet flüssiger Dispersionen D_1 hin stark abzufallen.

Wie kann dieser Kurvenverlauf erklärt werden ?

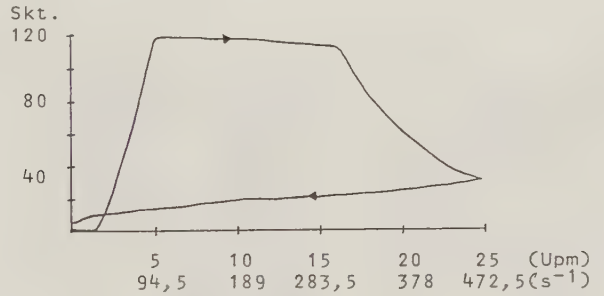


Abb. 80 : Fließkurve von BRIJ 76 / Wasser = 80 / 20 (bei 25 °C

Ein Blick auf eine repräsentative Fließkurve, dargestellt am Rezepturbeispiel BRIJ 76/Wasser = 80/20 bei 25 °C , verdeutlicht die Diskrepanz zwischen Fließkurven- und Endviskositätsverlauf gemäß Abb. 79:

wie die Abb. 80 erkennen läßt, ist bei etwa 5 Upm die maximale Fließgrenze erreicht; die Scherkraftwerte bleiben dann bis ca. 15 Upm auf einem konstanten Niveau, um schließlich bis zur Höchstumdrehungsgeschwindigkeit von 25 Upm rasch abzufallen.
Offensichtlich wird durch die Zufuhr mechanischer Energie bei der Scherung

das Kristallgefüge des Präparats - ebenso wie durch die Zufuhr thermischer Energie - in eine flüssigkristalline Struktur überführt, wodurch der starke Abfall der Viskosität zustandekommt;
polarisationsmikroskopische Untersuchungen der gescherten Proben konnten diese Annahme bestätigen.

Insgesamt ist den Resultaten dieses Abschnitts zu entnehmen, daß die Auskristallisation des gesättigten Stearylrests in Brij 76 die Ausbildung der flüssigkristallinen Zustände bei Raumtemperatur nicht zuläßt (vgl. polarisationsmikroskopische Aufnahme von BRIJ 76 / Paraffin / Wasser = 30 / 10 / 60 in Abb. 81).
Daneben war diskutiert worden, daß die durchaus bestehenden unterschiedlichen Eigenschaften gesättigter und ungesättigter polyoxyethylierter Fettalkohole hinsichtlich ihres kolloid - chemischen Verhaltens (Oberflächen - und Grenzflächenaktivität, cmc, Flächenbedarf pro Tensidmolekül) die Mikroemulsionsgelbildung beeinflussen könnten.
Die dargelegten vergleichenden Untersuchungen an POE-10-Stearylether und POE-10-Oleylether können eindeutig belegen, daß derartige Einflüsse keine entscheidende Rolle spielen.

Eine transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme der oben genannten Rezeptur bestätigt dieses Resultat(Abb. 82):
neben Bereichen, die noch sehr kleine Tröpfchen - analog Präparaten der BRIJ 96 - Gelphase - erkennen lassen, sind lamellare Strukturen sowie undeutlich strukturierte, auskristallisierte Bezirke mit freien Öltropfen zu sehen.

Abb. 81 Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Brij 76/Paraffin/Wasser = 30 / 10 / 60

100 µm

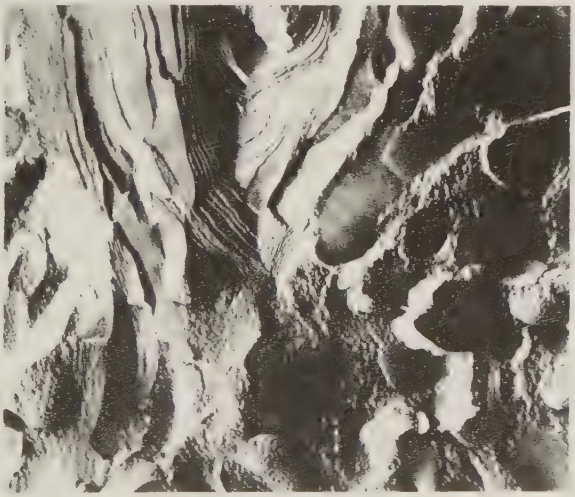


Abb. 82 TEM-Aufnahme von Brij 76/Paraffin/Wasser = 30/10/60

100 nm

15. UNTERSUCHUNG DES PENETRATIONSVERMÖGENS VON BENZOESÄURE AUS EINEM MIKROEMULSIONSGEL UND EINEM HYDROXYETHYLCELLULOSEGEL

Mikroemulsionsgele spielen derzeit als Arzneistoffvehikel für pharmazeutische Zwecke noch keine Rolle, finden in jüngerer Zeit aber zunehmende Beachtung:
einmal als Grundlagen, die sowohl hydrophile als auch lipophile Arzneistoffe in gelöster Form aufzunehmen vermögen;
daneben schreibt man ihnen penetrationsfördernde Eigenschaften für lipophile Substanzen zu, die in dem aus Kugelmizellen bestehenden Gelsystem solubilisiert vorliegen und daher über ein außergewöhnliches Eindringvermögen in die Haut verfügen sollen (4).
Während die Arzneistofffreisetzung aus dem Vehikel in aller Regel ohne Behinderung und schnell erfolgt, stellt die anschließende Penetration durch die oberste Hautschicht, das Stratum corneum , für alle bisher geprüften Substanzen den langsamsten und damit geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar (130).
Es soll im Folgenden im Rahmen einer orientierenden Untersuchung erforscht werden, ob und ggf. in welchem Maße das Eindringen eines gelösten lipophilen Modellarzneistoffes in die Barriere Hornhaut vom Vehikel beeinflußt wird und ob mit einer Mikroemulsionsgel-Modellrezeptur tatsächlich signifikante Penetrationsverbesserungen erzielt werden.
Für derartige pharmakokinetische Aussagen hat sich die HORNHAUTABRIß-METHODE (STRIPPING TEST) besonders bewährt.

15.1. ZUM AUFBAU DER HAUT (132) (Abb. 83)

Schematisch kann die menschliche Haut (Cutis) in Epidermis(Oberhaut), Corium und Subcutis (Unterhaut) eingeteilt werden:
während Corium und Subcutis mehr oder weniger zellarme Bindegewebe darstellen, die verschiedene Organe wie Haare, Schweiß- und Talgdrüsen sowie sensorische Rezeptoren enthalten und differenzierte Funktionen zu erfüllen haben, bildet die nicht durchblutete zellenreiche Epidermis die eigentliche Begrenzung nach außen.
Die äußerste Schicht der Epidermis, die an dieser Stelle etwas näher betrachtet werden soll, besteht aus einem dünnen Film von Hautlipiden, der von den Talgdrüsen abgesondert wird und wasserabstoßend wirkt.

	Schichtdicke [µm]	Wassergehalt [%]	pH-Wert 4 5 6 7 8	Funktion der Schichten
Lipidfilm	< 5	~ 0		Bakteriostase
Epidermis: St. corneum	10 - 15 (80)	5 - 10 (50)		Barriere (H_2O)
Epidermis: St. granulosum				Keratinbildg.
Epidermis: St. spinosum	> 100	10 - 25		Vorbereitung der Keratinbildung
Epidermis: St. basale (germinativum)	5			Regeneration Melaninbildung UV-Schutz
Basalmembran				
Corium	> 1000	70		Thermoregulation Ausscheidung Reizaufnahme Blutspeicher

Abb. 83 Aufbau der Epidermis nach LIPPOLD (132)

Die darunterliegende Hornschicht (Stratum corneum) soll die Haut vor Wasserverlust schützen und das Eindringen von Fremdstoffen erschweren.
Sie besteht aus flachen, abgestorbenen und verhornten Zellen, die etwa 50% Keratin und wenig Wasser (5 - 10 %) enthalten und eine hohe Dichte aufweisen. Unter Quellung und Dickenzunahme kann das Stratum corneum bis zu 50 % Wasser aufnehmen.
Die äußeren Schichten der Hornhaut (Stratum corneum disjunctum) sind locker gepackt und können in den Zellzwischenräumen Hautlipide und Schweißbestandteile enthalten.
Im anschließenden Stratum corneum conjunctum liegen die Hornzellen zur Granularschicht hin immer dichter beieinander; hier sind die Interzellulärräume mit Glykoproteinen und Lipiden ausgefüllt.
Die Dicke des Stratum corneum, das von den Ausführungsgängen der Schweiß- und Talgdrüsen sowie den Haarfollikeln durchstoßen wird, variiert von ca. 10 bis 80 µm.

Der Aufbau des Stratum corneum eröffnet 4 Transportwege:

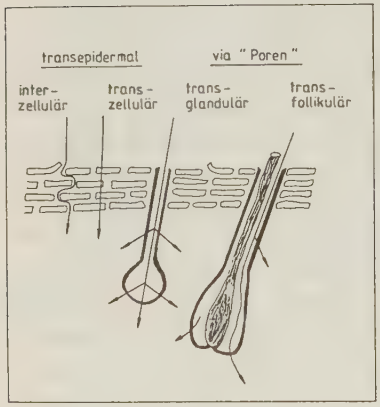


Abb. 84

Penetrationswege (nach LIPPOLD (132))

15.2. UNTERSUCHUNGEN

Als Beispiel für einen lipophilen Modellarzneistoff wurde BENZOESÄURE ausgewählt; folgende Eigenschaften wurden vom Arzneistoff gefordert:

- Löslichkeit in den lipophilen Mizellregionen eines Mikroemulsionsgels;
- keine penetrationsfördernde Eigenwirkung des Arzneistoffs;
- ausreichend hohe Konzentration, um eine möglichst einfache Analytik (HPLC) zu gewährleisten;

15.2.1. TESTPRÄPARATE

15.2.1.1. MIKROEMULSIONSGEL MIT 2 % BENZOESÄURE

Rezeptur:

Benzoesäure	2,0 g
BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER)	30,9 g
Paraffin dickflüssig	3,4 g
Wasser	63,7 g

Die exakt eingewogene kristalline Benzoesäure wurde in der Tensid/Paraffin-Mischung unter Erwärmen auf 70 °C gelöst, ehe das Wasser gleicher Temperatur zugefügt wurde; auf dem Magnetrührer wurde anschließend ca. 1 min. lang gerührt.
Die Benzoesäure wird in dem aus Kugelmizellen aufgebauten Mikroemulsionsgel solubilisiert. DONBROW und RHODES (133) postulieren für ein Solubilisat von Benzoesäure in einer Cetomacrogol-Lösung eine Lokalisation der Substanz an der Grenzfläche des lipophilen Mizellkerns zur POE-Schicht.

Mit noch höheren Benzoesäurekonzentrationen von über 3 % können keine dauerhaft stabilen Mikroemulsionsgele erhalten werden; es kam zu Ausfällungen.

15.2.1.2. HYDROXYETHYLCELLULOSEGEL MIT 2 % BENZOESÄURE

Rezeptur:

Benzoesäure	2,0 g
Hydroxyethylcellulose (Tylose H 100.000 P)	2,5 g
Glycerol	10,0 g
Isopropanol/Wasser = 20/60	85,5 g

Die wasserschwerlösliche Benzoesäure (0,33 g pro 100 ml Wasser bei 25°C(138)) wurde in Isopropanol/Wasser = 20/60 gelöst; dieses Mischungsverhältnis wurde nach Durchführung mehrerer Verdünnungsreihen so gewählt, daß eine 2 % ige Benzoesäurelösung gerade stabil ist, um einen zu hohen Isopropanol-Anteil zu vermeiden.
Die Hydroxyethylcellulose wurde bei Raumtemperatur mit Glycerol angerieben, die Benzoesäurelösung zugegeben und eine Stunde quellen gelassen.
Im Hydroxyethylcellulosegel liegt Benzoesäure in molekulardisperser Lösung vor.

15.2.2. DURCHFÜHRUNG DER STRIPPING-TESTS (131,134,135,136,137)

Probanden	:	5 männliche Freiwillige
Hautareal	:	Unterarm-Innenseite , 10 cm^2
aufgetragene Probenmenge	:	50 mg
Einreiben der Probe	:	mit Gummifingerling
Einwirkdauer	:	30 / 120 / 300 min.

↓

15 Hornhautabrisse mit Tesafilm (konstanter Anpressdruck der Tesastreifen vor dem Abriss mittels einer Rolle von 5,1kg)

↓

Extraktion der Strips	:	in 10 ml - Reagensgläsern mit 2 ml Methanol, 1 Stunde auf Schüttelmaschine bei Raumtemperatur;
Extraktion von Gummifingerling, Abgrenzungsfolie für das Hautareal, Reinigungsmull	:	in 20 ml Methanol

↓

HPLC-Analytik der Extraktionslösungen:

Säulenmaterial	:	LiChrosorb RP 18, 10 µm, 25o x 2,5mm;
Vorsäulenmaterial	:	LiChrosorb RP 18, 10 µm, 25 x 2,5mm;
Detektion	:	UV bei 230 nm, UVICON 720 LC
flow rate	:	1,5 ml/min.
Berechnung des Benzoesäuregehalts der Extraktionslösungen:		über eine täglich neu bestimmte Eichgerade, erstellt mit methanolischen Benzoesäurelösungen unterschiedlicher Konzentration;
Probenmenge injiziert	:	50 µl
Steuerung und Auswertung	:	MINC 11

15.2.3. ERGEBNISSE

In allen untersuchten Hautabrissen, die nach 30, 120 und 300 min. Einwirkdauer der Gelproben angefertigt wurden, war Benzoesäure enthalten (Abb. 85):

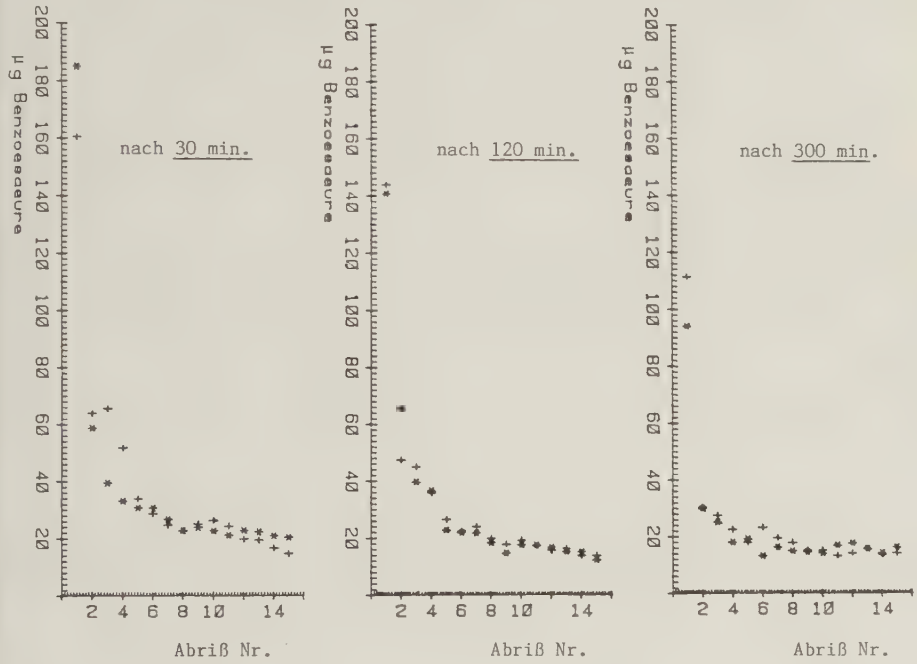


Abb. 85 : Menge Benzoesäure Pro Hornhautabriß (Tesafilmstreifen mit 10 cm^2)

es ist zuerkennen, daß die Benzoesäuremenge - unabhängig von der Einwirkdauer der Gele - von Abriß zu Abriß zunächst sehr rasch abnimmt, um dann bereits ab etwa dem 5. bis 6. Abriß einem annähernd konstanten Wert von ca. 15 bis 20 µg pro Abriß zuzustreben(Nachweisgrenze: ca. 2 µg pro Abriß).
Weiterhin wird deutlich, daß mit zunehmender Einwirkdauer die Benzoesäuremenge in den obersten Hornhautschichten leicht abnimmt, während die in tiefere Schichten eingelagerte Wirkstoffmenge annähernd konstant bleibt.
Die Unterschiede zwischen dem Mikroemulsionsgel und dem Hydroxyethylcellulose-

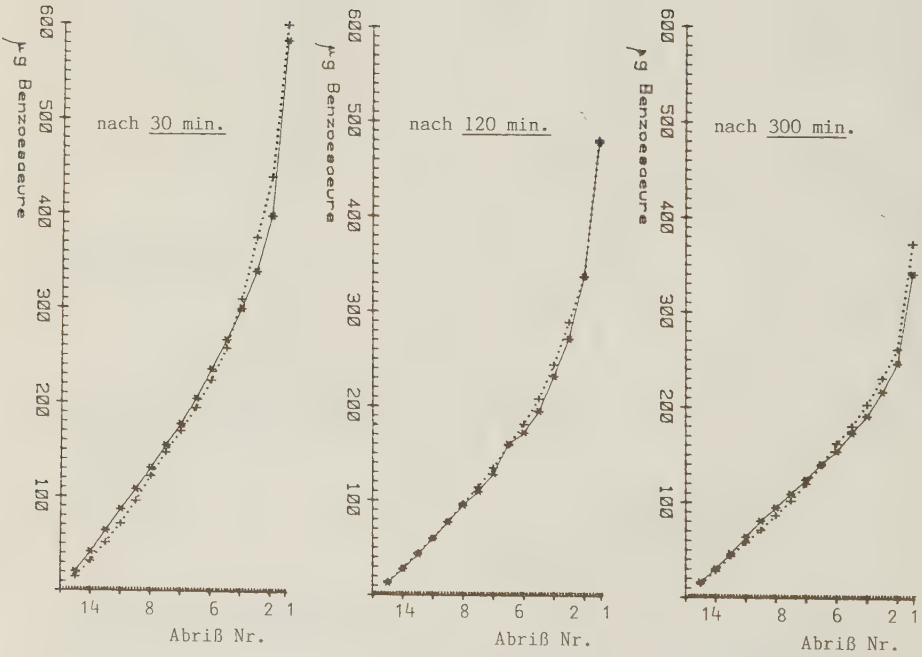


Abb. 86 Tiefenverteilung von Benzoesäure aus einem Mikroemulsionsgel (*-*-*) und einem Hydroxyethylcellulosegel (+···+···+) in der Hornschicht

gel sind nicht signifikant.
Die Abb. 86 stellt die Tiefenverteilungskurven dar, die durch die Addition der Einzelmeßwerte der in die einzelnen Hornschichten penetrierten Substanz zustande kommen. Sie kennzeichnen die aufsummierte Verteilung des Arzneistoffes innerhalb der Hornschicht; an Position 1 findet man die Gesamtmenge der eingelagerten Benzoesäure, von PRATZEL (131) definiert als DEPOSITIONSZAHL.

Die Werte der Depositionszahl nehmen mit längerer Einwirkdauer der Gele ab: während sich nach 30 min. die größte Menge Benzoesäure noch in den obersten Hautschichten befindet, sind nach 120 und 300 min. deutlich geringere Mengen nachzuweisen.
In keinem Fall jedoch konnten auffällige, signifikante Unterschiede zwischen dem benzoesäurehaltigem MIKROEMULSIONSGEL und dem HYDROXYETHYLCELLULOSEGEL hinsichtlich ihres Penetrationsvermögens festgestellt werden.

Die Untersuchungsergebnisse machen deutlich, daß bereits nach 30 min. deutliche Wirkstoffmengen in die Hornschicht penetriert sind. Das Stratum corneum stellt somit eine Barriere dar, die ein weiteres Eindringen von Arzneistoffen in tiefere Hautschichten zunächst verhindert.
Die Kinetik der Arzneistoffaufnahme in die Haut kann bekanntlich vereinfacht entsprechend den FICK'SCHEN GESETZEN für die Diffusion durch eine homogene Barriere beschrieben werden(132,134): die applizierte streichfähige Arzneiform ist das Donatorkompartiment, das Stratum corneum die Barriere und der Organismus das Akzeptorkompartiment, der als sink wirkt.
Damit gilt für den Durchtritt durch das Stratum corneum ganz allgemein:

$$-\frac{dQ_V}{dt} = +\frac{Q_n}{dt} = \frac{D_B \cdot F \cdot VK}{d} \cdot f_V \cdot c_V \qquad \text{(Gleichung 17)}$$

$-\frac{dQ_V}{dt}$ = die pro Zeiteinheit aus dem Vehikel V abdiffundierende Arzneistoffmenge. Sie entspricht

$+\frac{dQ_H}{dt}$ = die in der lebenden Epidermis erscheinenden Arzneistoffmenge

D_B = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in der Barriere Stratum corneum

F = behandelte Fläche

VK = Verteilungskoeffizient zwischen der Barriere Stratum corneum und dem Vehikel

d = Dicke des Stratum corneum

$f_v \cdot c_v$ = Konzentration an gelöstem, freien (nicht gebundenen) undissoziierten Wirkstoff im Vehikel

Aufgrund ihrer Barrierefunktion ist die Hornschicht zugleich ein Reservoir für Arzneistoffe (136); für dieses Depot erhält man stets das gleiche Tiefenverteilungsbild für eine von außen eingebrachte Substanz (131):

- im Disjunctum wird, bedingt durch das große Hohlraumvolumen, das größere Depot angelegt (s. Abrisse 1 bis ca. 6 in Abb. 85 und 86);

- zu den tieferen Schichten des Conjunctum hin nähert sich die Substanzkonzentration einem Endwert:
  die Tiefenverteilungskurve wird linear, die Konzentrationen werden also konstant.

Aus dem beschriebenen Reservoir der beiden Hornschicht-Teile diffundiert die Arzneisubstanz in die tieferen Hautschichten der Epidermis und des Coriums. Darauf beruht die Abnahme der Depositionszahl nach 120 bzw. nach 300 min. (vgl. Abb. 86). Für diesen Vorgang spielt die Affinität der Substanz zur Hornhaut eine wichtige Rolle: eine hohe Affinität soll zwar das Eindringen begünstigen, gleichzeitig wird aber das Durchdringen der Hornschichten erschwert (131).
Die zweite Aussage dürfte für die lipophile Benzoesäure (Verteilungskoeffizient Wasser / Octanol = 74,1) zutreffen; nach 5 Stunden hat die Depositionszahl um etwa 30 % abgenommen, dh. ein Drittel der aufgegebenen Benzoesäuremenge ist aus der Hornschicht in tiefere Hautschichten abdiffundiert. Es ist deutlich zu erkennen, daß lediglich der Benzoesäuregehalt der oberen Hornschichten abnimmt, während die Konzentration in tieferen Lagen etwa konstant bleibt (Abb. 85, 86).
Dagegen nimmt die im Vehikel gelöste Substanz während des Abtransportes aus der Grundlage durch die Barriere exponentiell ab (132).
Für die Penetrationsgeschwindigkeit besitzt der Verteilungskoeffizient Barriere / Vehikel und damit die Vehikelwahl - im Gegensatz zu den SUSPENSIONS-Salben - bei LÖSUNGSSALBEN UND - GELEN eine entscheidende Bedeutung:
nach übereinstimmender Ansicht bekannter Autoren kann davon ausgegangen werden, daß die Penetration gelöster Substanzen aus dem Vehikel dann am günstig-

sten verläuft, wenn eine annähernd gesättigte Lösung vorliegt.
Das bedeutet in anderen Worten: werden für "LÖSUNGSSALBEN" Vehikel gewählt, in denen der Arzneistoff noch gerade eben löslich ist, so resultieren hohe Verteilungskoeffizienten, die Penetration läuft schneller ab.

Allerdings ist es vom technologischen Standpunkt her sehr schwierig, eine derartige Zubereitung stabil zu formulieren, so daß deshalb meist "untersättigte Lösungssalben" hergestellt werden (140), bei denen der Verteilungskoeffizient stark zugunsten des Donators verschoben und die Penetration daher eher behindert ist.

Zusammenfassung der Penetrationsversuche

Das Penetrationsverhalten von Benzoesäure aus einem MIKROEMULSIONSGEL und einem HYDROXYETHYLCELLULOSEGEL erwies sich als annähernd identisch. Damit ist einem MIKROEMULSIONSGEL, gekennzeichnet durch den hohen Tensidanteil, ein ebenso gutes Penetrationsvermögen zu bestätigen wie einem HYDROGEL, das 21,4 % Isopropanol enthält; dabei werden den niederen Alkoholen stärkere penetrationsfördernde Eigenschaften nachgesagt als den nichtionischen Tensiden (140,141).
Der Effekt der Tenside soll auf einer verbesserten Hydratation des Stratum corneum beruhen (132).
Möglicherweise sind auch Mizellstrukturen mit darin eingebettenten Wirkstoffen befähigt, die Penetration in die Haut zu fördern.
Diese Aussage kann aber nur für den untersuchten Stoff Benzoesäure gelten: jede Substanz hat eine eigene charakteristische Penetrationskinetik, die nicht eindeutig vorausgesagt werden kann. Im allgemeinen gilt jedoch, daß Wirkstoffe mit etwa gleich hohen polaren und unpolaren Eigenschaften, zahlenmäßig auszudrücken durch den Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten, besonders gut penetrieren.

16. ANHANG

16.1. ANGEWANDTE METHODEN

16.1.1. Polarisationsmikroskopie

Binokulares Forschungs-Polarisationsmikroskop Typ Superpan S-BIN-RKPO-DZ-POG/B-dpo-4031-7075
Fa.Hertel & Reuss, Kassel.

Heiztisch-Einrichtung Typ 050-113.001 mit Transformator Typ 301-197001;
Fa.Leitz, Wetzlar.

16.1.2. Differentialthermoanalyse

DTA-Apparatur : Mettler TA 2000 als Tieftemperaturausführung (-175 bis +550°C)
Heiz- und Kühlrate: 5K/min.
Meßbereich: 50, 100 µV
Probenbehälter: Aluminium-Tiegel, kaltverschweißt, 40 µl
Referenz : Aluminium-Tiegel, kaltverschweißt, 40 µl
Probeneinwaage: 5 - 15 mg
Spülgas : Luft, 25 ml/min.
Datenspeicherung und Peakintegration mit Calculator HP 9815 A
Kurvendarstellung mit Plotter HP 7225 A

Die Schmelzenthalpie einer Probe berechnet sich nach der Gleichung:

$$\Delta H = -\frac{F}{E}$$

F = Peakfläche
E = kalorische Empfindlichkeit

Die Integration der Peakfläche erfolgte automatisch über einen programmierbaren HP-Rechner.

16.1.3. Röntgendiffraktometrie

Röntgenpulverdiffraktometer , Fa. Philips, Kassel mit Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer PW 1050, Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator, Recorder PM

8203, Röntgenröhre PW 2233/20, Focus N, Anodenmaterial Kupfer,
Cu - Kα - Strahlung λ = 1,5418 Å

Sonderzubehör:
TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefere Temperaturen,
Kat.Nr. 25100
TTK-Heizregler, Kat.Nr.25110
Hersteller : Fa. A.Paar KG, A - Graz

Betriebsbedingungen:

Anodenspannung	: 40 kV
Heizstrom	: 30 mA
Winkelgeschwindigkeit	: 0,05 bis 0,1 2ϑ (step)
Filter	: Nickel, im Primärstrahl
Auswertung	: mit Calculator HP 9815 A in Verbindung mit Plotter HP 7225 A oder mit MINC 11 (Digital Equipment Co.)

16.1.4. Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

16.1.4.1. HPLC von Tensiden

Säulentyp	: Hibar LiChrosorb Si 60, 5 µm, 250 x 2,5 mm
Eluent	: Isooctan / Isopropanol = 80 / 20
Flußrate	: 2,0 ml / min.
injiziertes Volumen	: 50 µl
Detektion	: Einstrahlphotometer UVICON 720 - LC (Fa.Kontron) bei 24o nm
Pumpe	: ALTEX Modell 110 A - Kolbenpumpe
Aufzeichnung und Auswertung	: Digitalrechner MINC 11 (Digital Equipment Co.)

16.1.4.2. HPLC-Analytik von Benzoesäure (Stripping-Test) s. Kap. 15)

16.1.5. Rheologische Untersuchungen

Rotationsviskosimeter RV 3, Fa. Haake, Berlin
Meßkopf : MK 300
Meßeinrichtung : Platte-Kegel PK I und II

Externer Drehfrequenz-Programmgeber PG 128 mit linearem Drehfrequenzprogramm;
Temperiereinrichtung : Umlaufthermostat Typ FE (Fa. Haake)
Schreiber : x/y-Schreiber BW 133, Rikadenki, Tokyo;
Meßtemperatur : 25 ° C

zur Berechnung verwendete Formeln:

Schubspannung $\tau = A \cdot s \quad (N \cdot cm^{-2})$

Schergeschwindigkeit $D = M \cdot n \quad (s^{-1})$

Viskosität $\eta = \frac{G \cdot s}{n} \quad (Pa \cdot s)$

s = abgelesene Skalenteile
n = Umdrehungsgeschwindigkeit

Faktoren	PK I	PK II	
A	$78{,}5 \cdot 10^{-4}$	$216 \cdot 10^{-4}$	$\left[\frac{N}{cm^2 \cdot Skt}\right]$
M	18,9	17	$\left[min \cdot s^{-1}\right]$
G	4150	12700	$\left[\frac{mPa \cdot s}{Skt \cdot min}\right]$

16.1.6. Gefrierätzung und Transmissionselektronenmikroskopie

Gefrierätzanlage: BAF 300 (Fa.Balzers, Liechtenstein)
Transmissionselektronenmikroskop : Durchstrahlungsmikroskop EM 400, Philips, Kassel

Gefrierätzpräparation:

- Schockgefrieren in schmelzendem Stickstoff (-210°C = 63K)
- Kältebruch im Hochvakuum (10^{-6} mbar) und einer Temperatur von - 150 °C = 123 K
- Ätzen: 2 min. , Probe erwärmt auf - 100°C = 173 K
- Bedampfung : 1) Pt-C-Gemisch im 45 ° - Winkel
  2) C im 90 ° - Winkel
- Gewinnung der Abdrücke : Ablösen der Replica in Aqua dest.

16.1.7. Streulichtmessung (klassische Streulichtmessung)

Lichtstreuphotometer KMX - 6 (Fa. Chromatix)
Wellenlänge des linear polarisierten He-Ne-Lasers: 632,8 nm
Detektion des gestreuten Lichts : bei 7° und 173°

Differentialrefraktometer KMX - 16 (Fa. Chromatix)

16.1.8. Elektrodoppelbrechung

Lichtquelle : linear polarisierter He-Ne-Laser der Wellenlänge 632,8 nm mit 3,5 mW Ausgangsleistung

Kerrzelle : Kerrzellenkörper aus einem Teflonquader, der als Abstandshalter für die polierten Stahlelektroden dient; Spektrophotometerküvetten (Fa.Hellma)

Pulsgenerator:Hochspannungsimpulsgeber P 606 (Fa.Cober,Massachussetts)

Analysator A,
Polarisator P:Präzisionsglasprismen (Fa.Halle, Berlin)

Photomultiplier PM (Fa. Hamamatsu)

16.1.9. Ringtensiometer nach LECOMTE DU NOUY

Digital-Tensiometer K 10, Fa. Krüss, Hamburg
Platin-Iridium-Ring
Temperierung : Umlaufthermostat Typ FE, Fa.Haake, Berlin

16.1.10. Spektralphotometer

Beckman Instruments Modell 24 mit UV-Zusatzausrüstung

16.2. VERWENDETE MATERIALIEN

Brij 96	Atlas-Chemie/Essen
Brij 98	Atlas-Chemie/Essen
Brij 92	Atlas-Chemie/Essen
Brij 76	Atlas-Chemie/Essen
HD-Ocenol 96/92 (Oleylalkohol)	Henkel-Dehydag /Düsseldorf

Eumulgin B 3	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Cetiol HE	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Eumulgin O5	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Isopropylmyristat	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Lorol C 16	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Lorol C 18	Henkel-Dehydag /Düsseldorf
Paraffinum subliquidum DAB 8	Merck, Darmstadt
Methanol für HPLC	Merck, Darmstadt
Isooctan für HPLC	Fluka, CH
Isopropanol für HPLC	Fluka, CH
Mittelkettige Triglyceride(Miglyol 812)	Dynamit-Nobel/Troisdorf Oberlar
Erdnußöl DAB 8	H.Lamotte/Bremen
Natriumchlorid DAB 8	Merck, Darmstadt
Jod Ph.Eur.I	Merck, Darmstadt
Benzoesäure DAB 8	Merck, Darmstadt
Texapon K 12 (Na-Laurylsulfat)	Fluka, CH
Tesafilm	Beiersdorf AG/Hamburg
Merckoquant Peroxidtest	Merck, Darmstadt
Perex-Test Peroxidtest	Merck, Darmstadt
Tylose H 100.000 P	Hoechst, Frankfurt/Main.
Glycerol Ph.Eur.	Merck, Darmstadt

17. ZUSAMMENFASSUNG

MIKROEMULSIONSGELE, die als streichfähige Vehikel in der dermatologischen Therapie bis heute noch keine Rolle spielen, sind hinsichtlich ihrer Struktur und Eigenschaften noch wenig aufgeklärt; selbst eine einheitliche Bezeichnung dieser Gelsysteme sowie ihre Einordnung in die Systematik streichfähiger, flüssigkristalliner und flüssig-kolloidaler Systeme ist noch umstritten.
Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, einen Beitrag zur Vertiefung der pharmazeutisch relevanten Kenntnisse zu leisten.
Hydrophile Mikroemulsionsgele weisen in der Regel einen relativ hohen Anteil an Tensiden sowie einen häufig recht niedrigen Gehalt einer lipophilen Komponente auf. Es sollte daher versucht werden, durch systematische Untersuchungen von nichtionischen Tensiden des POE-OLEYL-ETHER-TYPS zu niedrigeren Emulgatorgehalten zu gelangen als dies beispielsweise bei Verwendung von reinem POE--10-OLEYLETHER der Fall ist. Zu diesem Zwecke wurden Dreikomponentendiagramme mit Oleylalkoholen unterschiedlichen Ethoxylierungsgrades angefertigt und folgende interessante Ergebnisse erzielt:
BRIJ 98 (POE-20-OLEYLETHER) bildet an flüssigkristallinen Phasen eine transparente isotrope Gelphase G (Tensidanteile 30 bis 50%) und eine Hexagonalphase M aus, deren Aufnahmevermögen für flüssiges Paraffin auf ein Tensid / Öl - Verhältnis von 85/15 beschränkt ist. Eine Lamellarphase N fehlt aufgrund der starken Hydrophilie der Tensidkomponente.
Weiterhin fiel auf, daß bereits aus binären BRIJ 98 / WASSER-MISCHUNGEN im genannten Konzentrationsbereich sog. TRANSPARENTE TENSIDGELE formiert werden, die über ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften wie die Paraffin - enthaltenden MIKROEMULSIONSGELE verfügen.
Senkt man durch Zugabe von BRIJ 92 (POE-2-OLEYLETHER) die ursprünglich sehr ausgeprägte Polarität des POE-20-OLEYLETHERS (BRIJ 98), so sind im Dreikomponentendiagramm mit Paraffin und Wasser ähnliche Verhältnisse wie bei Verwendung von BRIJ 96 (POE-10-OLEYLETHER) zu beobachten:
neben der Zone der transparenten isotropen Gele G sind weiterhin eine Hexagonalphase M sowie eine Lamellarphase N festzustellen, die nunmehr auch eine größere Menge Paraffins als BRIJ 98 - Systeme aufzunehmen imstande sind.
Hinsichtlich der Fragestellung, Mikroemulsionsgele mit niedrigeren Tensidanteilen und höheren Ölgehalten zu formulieren, sind Erfolge jedoch erst dann zu erzielen, wenn beispielsweise zu BRIJ 96 noch ein zusätzliches wenig polares Cotensid, etwa in Form von reinem OLEYLALKOHOL, hinzugefügt wird (Verhältnis 9 / 1). Nunmehr gelingt es, bereits mit etwa 20 % BRIJ 96 zuzüglich

Cotensid und Paraffinanteilen von bis zu 30 - 35 % transparente klare bis schwach opaleszierende Mikroemulsionsgele herzustellen. Neben der G - Phase liegt im Dreikomponentendiagramm BRIJ 96/OLEYLALKOHOL = 9/1 / PARAFFIN / WASSER lediglich noch ein ausgeprägtes lamellares Phasengebiet als Vertreter eines flüssigkristallinen Zustandes vor.

In allen Dreikomponentendiagrammen wurden neben den beschriebenen flüssigkristallinen Zuständen die Zonen der flüssigen Emulsionen, der O/W-Cremes, der feinstdispersen Cremes, die stets den isotropen Gelen in Richtung höherer Ölanteile unmittelbar benachbart sind, sowie der wäßrigen und isotropen Phasen und schließlich diverser Mischgebiete beobachtet.

Insgesamt kann also festgestellt werden, daß die unterschiedliche Hydrophilie der eingesetzten Tenside und Tensidkomponenten einerseits zur Ausbildung unterschiedlicher flüssigkristalliner Zustände und andererseits zu einer unterschiedlichen Lage dieser Phasen in den Dreikomponentendiagrammen führt; so wird mit abnehmendem HLB-Wert eine Vergrößerung des Existenzgebietes der Mikroemulsionsgele bei gleichzeitiger Verringerung der erforderlichen Tensidkonzentrationen bemerkt.

Zum besseren Verständnis der aus den beschriebenen Dreikomponentensystemen gewonnenen Erkenntnisse - insbesondere hinsichtlich der Eigenschaften der transparenten isotropen Gele - wurde zunächst eine exakte physikalisch - chemische Kennzeichnung der Tensidkomponenten durch UV, HPLC, DTA und Röntgendiffraktometrie vorgenommen, die Aussagen über die Polymerhomologenzusammensetzung der technisch ethoxylierten Tenside erlaubte. Chargenunterschiede konnten eindeutig aufgeklärt werden.

Die nachfolgende thermoanalytische und rheologische Kennzeichnung der isotropen Gelphase G sowie der weiteren flüssigkristallinen Zustände zeigte eine deutliche Abhängigkeit der Schmelztemperatur und der rheologischen Parameter vom Tensid-HLB-Wert sowie Unterschiede in den Eigenschaften binärer Tensid / - Wasser - und ternärer Tensid / PARAFFIN / Wasser - Systeme auf. Die zur Überführung der transparenten isotropen Gele und der Hexagonalphase in eine isotrope Schmelze aufzuwendenden Schmelzenthalpien erwiesen sich als durchweg sehr gering (o,3 bis 0,8 J/g).

Eine Untersuchung der kolloid-chemischen Eigenschaften polyoxyethylierter Fettalkohole (maximale Senkung der Oberflächenspannung, Kritische Mizellbildungskonzentration, Flächenbedarfswert pro Tensidmolekül) konnte deutliche Unterschiede im Verhalten von Tensiden mit unterschiedlichen HLB-Werten, aber auch mit unterschiedlichen lipophilen Kohlenwasserstoffresten, aufzeigen.

Streulichtuntersuchungen an binären und ternären Präparaten der Phase L_1, die eine verdünnte flüssige Form der Phase G darstellt, legten dar, daß eine klare Abhängigkeit sowohl der Mizellgröße als auch der Solubilisierungskapazität für Paraffin von der Polarität des Tensides besteht.
Die Messung der Elektrodoppelbrechung bestätigte eindeutig das Vorliegen von Kugelmizellen in allen untersuchten L_1-Präparationen. Es wurde postuliert, daß diese Befunde näherungsweise auf die G-Phase übertragbar sind, für deren bis jetzt noch nicht eindeutig geklärte Primärassoziatform die Kugelform nunmehr experimentell belegt ist.
Aufgrund geometrischer Betrachtungen wurde dargelegt, inwieweit der Flächenbedarfswert eines Tensidmoleküls das Auftreten unterschiedlicher flüssigkristalliner Formen beeinflußt. Diese Überlegungen konnten mit Hilfe von transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen eindrucksvoll bestätigt werden. Dabei wurde festgestellt, daß der Feinaufbau der TRANSPARENTEN TENSIDGELE sowie der MIKROEMULSIONSGELE - lockere oder dichte Packung der Primärassoziate - nicht einheitlich ist, sondern je nach verwendeten Tensid stets von der eingesetzten Rezeptur abhängt. Auch die Größe der Primärassoziate hängt - neben der solubilisierten Ölmenge - eindeutig von der Tensid-POE-Kettenlänge ab und bestätigt die Ergebnisse der Streulichtmessungen sowie die Vermutung, daß die Ergebnisse für die Phase L_1 eindeutig mit denen der Gelphase G korrelieren.
Die - verglichen mit paraffinfreien Systemen - stets höheren Schmelztemperaturen und rheologischen Kennzahlen paraffinhaltiger Präparate konnten nunmehr auf eine dichtere Packung der Primärassoziate im Gelgerüst und damit auf eine stärkere "Verzahnung" untereinander zurückgeführt werden. Die Schmelzenthalpien, die zur Auflösung des flüssigkristallinen Gitters und zur Aufhebung der Wasserstoffbrückenbindungen erforderlich sind, waren für die Gelphase G und für die Hexagonalphase M gleichermaßen sehr gering (0,3 - 0,8 J/g), was auf eine einheitliche Qualität der Bindungen in beiden Gelzuständen hindeutet.

Durch Substitution von flüssigem Paraffin durch andere, polarere Ölkomponenten wie Mittelkettige Triglyceride, Isopropylmyristat oder Erdnußöl konnte nachgewiesen werden, daß Mikroemulsionsgele vorzugsweise mit APOLAREM Paraffin formuliert werden können bzw. daß die Solubilisierung größerer Ölmengen eine völlig APOLARE Ölkomponente erfordert. Ergebnisse von Untersuchungen verschiedener Grenzflächenphänomene konnten diese Beobachtung experimentell und theoretisch untermauern.
Schließlich wurde ein gesättigter polyoxyethylierter Fettalkohol (POE-10-STEARYLETHER in Form von BRIJ 76) auf seine Eignung zur Ausbildung transpa-

renter Mikroemulsionsgele untersucht. Mit Hilfe thermoanalytischer sowie röntgendiffraktometrischer Untersuchungen konnte bewiesen werden, daß eine Auskristallisation des gesättigten lipophilen Restes die Entstehung von Mikroemulsionsgelen, die bei Raumtemperatur stabil sind, nicht zuläßt. Damit ist die entscheidende Rolle des ungesättigten OLEYLRESTES für die Formulierung von Mikroemulsionsgelen eindeutig belegt.

Mikroemulsionsgelen wird infolge ihres hohen Tensidanteils eine penetrationsfördernde Wirkung für lipophile Arzneistoffe in die Haut nachgesagt. Die Durchführung des Hornhaut-Stripping-Test an freiwilligen Probanden konnte belegen, daß der Modellarzneistoff Benzoesäure aus einem Mikroemulsionsgel-Vehikel der Zusammensetzung BRIJ 96 / Paraffin / Wasser = 31,5 / 3,5 / 65 ebenso gut in die Hornhaut penetriert wie aus einem alkoholhaltigen Hydroxyethylcellulosegel; neben einer verbesserten Hydratation des Stratum corneum kann eine Penetrationsbeeinflussung durch die kolloidalen Mizellstrukturen, die den Wirkstoff in gelöster Form enthalten, diskutiert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1) H.Sucker,P.Fuchs,P.Speiser;
Pharmazeutische Technologie, 1.Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 1978

2) K.Mubarak;
Dissertation Tübingen, 1982

3) H.N.Hoffmann, E.F.Paulus;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 71, 399 (1969)

4) A.Aiachini, J.Bonadeo, M.Lavazza;
Dragoco-Report 22, 53 (1975)

5) J.F.L.Chester;
Soap, Perfumery and Cosmetics 40, 393 (1967)

6) M.Stupar, N.Tufegdzic;
Goldschmidt informiert 57, 22 (1982)

7) E.S.Lower, W.H.Harding;
Manufacturing Chemist and Aerosol News 37, 52 (1966)

8) W.Pohler;
Dissertation Erlangen, 1983

9) G.Proserpio;
Rivista Italiana Essenze, Profumi, Pianti officinal: Aromi, Saponi, Cosmetici, Aerosol 53, 695 (1971)

10) H.Lange,C.P.Kurzendörfer;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 76, 120 (1974)

11) M.Feger;
Dissertation Braunschweig, 1978

12) F.Lachampt, R.M.Vila;
American Perfumer and Cosmetics 85, 27 (1970)

13) F.B.Rosevear;
J.Soc.Cosmetic.Chemists 19, 581 (1968)

14) G.W.Gray, P.A.Winsor;
Chapter I in Lyotropic Liquid Crystals (S.Friberg,ed.);
Advances in Chemistry Series 152; Washington D.C. 1976

15) J.Daniellson;
Chapter 2 in Lyotropic Liquid Crystals (S.Friberg,ed.);
Advances in Chemistry Series 152; WashingtonD.C. 1976

16) I.Lo, A.T.Florence, J.P.Treguier, M.Seiller, F.Puisieux;
J.Coll.Interf.Sci. 59, 319 (1977)

17) J.P.Treguier, I.Lo, M.Seiller, F.Puisieux;
Pharm.Acta Helv. 50, 421 (1975)

18) C. Müller-Goymann;
Pharm.Ztg. 130, 682 (1985)

19) L.M.Prince(ed.);
Microemulsions, theory and practice;
Academic Press Inc., New York, San Francisco, London (1977);

20) T.Kaufmann, R.Blaser;
American Perfumer and Cosmetics 80, 37 (1965);

21) H.Kelker, R.Hatz;
Chapter 11 in Handbook of Liquid Crystals;
Verlag Chemie, Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel 1980;

22) K.Larsson;
Chapter 2 in Food Emulsions (S.Friberg,ed.);
Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1976;

23) T.P.Hoar, J.H.Schulman;
Nature (London) 152, 102 (1943);

24) S.Friberg;
in (19) s. 133;

25) J.Ziegenmeyer, C.Führer;
Acta Pharm.Technol. 26, 273 (1980);

26) P.Becher;
Emulsions: theory and practice; 2 nd ed.; Reinhold, New York, 1965;

27) L.Prince;
Chapter 3 in Emulsions and emulsion technoloy(K.J.Lissant, ed.);
Marcel Dekker Inc. , New York, 1974;

28) J.H.Schulman, J.A.Friend;
J.Soc.Cosmetic Chemists 1, 381 (1949);

29) J.E.Bowcott, J.H.Schulman;
Zt. Elektrochem. 59. Heft 4 (1955)

30) J.H.Schulman, W.Stoeckenius, L.M.Prince;
J.Phys.Chem. 63. 1677 (1959);

31) L.M.Prince;
J.Coll.Interf.Sci. 23, 165 (1967);

32) C.E.Cooke, J.H.Schulman;
Surface Chemistry pp. 231-251, Munksgaard, Copenhagen, 1965;

33) K.Shinoda, H.Kunieda;
in (19) S.60;

34) A.L.Lehninger;
Biochemie, 2.Auflage; Verlag Chemie; Weinheim, New York 1979

35) J.F.Mead, D.R.Howton, J.C.Nevenzel in
Comprehensive Biochemistry (ed. by M.Florkin, E.H.Stotz);
Elsevier Publ. Comp; Amsterdam, London, New York 1965

36) N.Krog, J.B.Lauridsen;
Chapter 3 in Food Emulsions (S.Friberg, ed.);
Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1976

37) K.Larsson, J.Lundström;
in (14);

38) V.Luzzati, H.Mustacchi, A.Skoulios, F.Husson;
Acta Cryst. 13, 660 (1960);

39) J.S.Clunie, J.M.Corkill; J.F.Goodman;
Proc.R.Soc.A. 285, 520 (1965);

40) V.Luzzati, P.A.Spegt;
Nature 215, 701 (1967);

41) G.Lindblom, K.Larsson, L.Johansson, K.Fontell, S.Forsen;
J.Am.Chem.Soc.101, 5464 (1979);

42) V.Luzzati, F.Reiss-Husson;
Nature 210, 1351 (1966);

43) A.Tardieu, V.Luzzati;
Biochim.Biophys.Acta 219, 11 (1970);

44) F.Lachampt, R.M.Vila;
American Perfumer and Cosmetics 82, 29 (1967);

45) M.Orecchioni, C.Treiner, A.T.Florence, F.Puisieux;
Pharm.Acta Helv.56, 249 (1981);

46) W.Jettka;
Dissertation Braunschweig, 1984

47) H.Hoffmann;
Progr.Colloid and Polymer Sci. 65, 140 (1978);

48) M.Orecchioni, G.Courraze, L.Grossiard, M.Seiller, F.Puisieux;
International Journal of Cosmetic Science 6, 131 (1984);

49) I.LO, F.Madsen, A.T.Florence, J.P.Treguier, M.Seiller, F.Puisieux ;
in Mizellization, solubilization and microemulsions(K.Mittal, ed.),
Plenum Press, New York 1977;

50) C.Müller-Goymann;
persönliche Mitteilung beim APV-Kongreß 1985 in Erlangen;

51) N.Schönfeldt;
Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte; Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1976;

52) F.Eisenbeiß, S.Ehlerding;
Merck-Kontakte 1,22 (1978);

53) H.Büschweiler;
Mitt. Gebiete Lebensm.Hyg.68, 46 (1977);

54) C.M.Lommer;
Dissertation Erlangen, 1983;

55) C.Provost;
Dissertation Leuven, 1985;

56) J.D.Robb (ed.);
"Microemulsions", Plenum Press, New York - London 1982;

57) G.Schuster;
Emulgatoren für Lebensmittel, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985;

58) G.W.Gray, P.A. Winsor;
Liquid Crystals and plastic crystals; Vol.1 and 2, E.Horwood Ltd. Chichester , 1974;

59) persönliche Mitteilung der Fa. Atlas-Chemie, Essen,an Prof.Dr.E. Nürnberg;

60) S.S.Davis
in "Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen";
Hrsgb.: H.Asche, D.Essig, P.C.Schmidt, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1984;

61) P.A.Winsor;
Chem.Rev. 68, 1 (1968);

62) R.Heusch;
Ber.Bunsenges.Phys.Chem.82, 970 (1978)

63) R.Heusch, A.Stessel, H.Schwendtke;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 78, 359 (1976)

64) M.Rösch;
Kolloid-Zeitschrift 150, 153 (1957)

65) K.Oppenländer, M.H.Akstinat, M.Murtada;
Tenside Detergents 17, 57 (1980)

66) M.Rösch;
Kolloid-Zeitschrift 147, 79 (1956)

67) M.Kehren, M.Rösch;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 59, 1 (1957)

68) R.Springer, R.Lang;
Dt.Apoth.Ztg. 108, 1605 (1968)

69) T.Miyazawa;
J.Phys.Chem. 35, 693 (1961)

T.Miyazawa;
J.Phys.Chem. 37, 2764(1962)

70) F.B.Price, R.W.Kilb;
J.Polymer Sci. 57, 395 (1962)

71) H.Takodoro;
Makromol.Chem. 73, 109 (1964)

72) R.Wurtzschmitt;
Z.Anal.Chem. 130, 105 (1950)

73) L.C.Pauling;
J.Chim.Physique 46, 435 (1949)

74) M.Rösch;
Kolloid-Zeitschrift 152, 149 (1957)

75) G.Boehmke, R.Heusch;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 52, 87 (1960)

76) K.L.Mittal;
J.Pharm.Sci. 61, 1334 (1972)

77) R.Heusch in
"Chemistry, physics and application of surface active substances"(Vol.I)
in Chemistry of surface active substances (ed.by F.Asinger)
Gordon and Breach Science Publishers; London, Paris (1967)

78) Din-Norm 53917 - Prüfung von Tensiden;
Fette, Seifen, Öle, Wachse 102, 111 (1976)

79) H.Schott;
J.Pharm.Sci. 58, 1443(1969)

80) Atlas-Broschüre "Produktpalette Tenside"
Fa. Atlas Chemie, Essen

81) B.W.Müller;
Dt.Apoth.Ztg. 118, 404 (1978)

82) H.Lange;
Berichte des III.Int.Kongreß für grenzflächenaktive Stoffe;
Köln 1960, Bd.1;

83) L.Hsiao, H.N.Dunning, P.B.Lorenz;
J.Phys. Chem. 60, 657 (1956)

84) S.Ross, J.P.Olivier;
J.Phys.Chem. 63, 1671 (1959)

85) D.Attwood, A.T.Florence;
Surfactant Systems; Chapman and Hall; London, New York, 1983

86) H.Schott;
J.Pharm.Sci. 58, 1521 (1969)

87) P.C.Hiemenz;
Principles of Colloid and Surface Science; Marcel Dekker Inc.
New York , 1977

88) M.Kerker;
The scattering of light and other electromagnetic radiation;
Academic Press, New York, San Francisco 1969

89) W.J.Moore, D.O.Hummel;
Physikalische Chemie; 3.Aufl.
Walter de Gruyter; Berlin, New York 1983

90) M.Hoffmann, H.Krömer, R.Kuhn;
Polymeranalytik I; G.Thieme Verlag 1977

91) H.-G.Elias;
Makromoleküle; 4.Aufl.;
Hüthig & Wepf-Verlag Basel, Heidelberg, New York 1975

92) K.Edelmann;
Lehrbuch der Kolloidchemie; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften
Berlin 1964

93) P.Becher;
J.Coll.Sci. 16, 49 (1961)

94) T.Arnason, P.H.Elworthy ;
J.Pharm.Pharmacol. 34, 87 (1982)

95) P.H.Elworthy, C.B.MacFarlane;
J.Chem.Soc.1964, 311

96) P.H.Elworthy, C.B.MacFarlane;
J.Chem.Soc.1964, 537

97) P.H.Elworthy, C.B.MacFarlane;
J.Chem.Soc.1963, 907

98) L.M.Kushner, W.D.Hubbard, A.S.Doan;
J.Phys.Chem. 61, 371 (1957)

99) P.H.Elworthy, A.T.Florence, C.B.MacFarlane;
Solubilization by surface-active agents;
Chapman and Hall, London 1968

100) T.Arnason, P.H.Elworthy;
J.Pharm.Pharmacol. 32, 381 (1980)

101) K.Kuriyama;
Koll.Ztschr. & Ztschr. f.Pol. 180, 55 (1962)

102) P.H.Elworthy, B.McDonald;
Koll.Ztschr. & Ztschr. f .Pol. 195, 16 (1964)

103) T.Nakagawa, K.Tori;
Koll.Ztschr. & Ztschr. f.Poly.168, 132(1960)

104) A.T.Florence, F.Madsen, F.Puisieux;
J.Pharm.Pharmacol. 27, 385 (1975)

105) T.Nakagawa, K.Kuriyama, H.Inoue;
J.Coll.Sci. 15, 276 (1960)

106) E.Fredericq, C.Houssier;
Electric Dichroism and electric Birefringence;
Clarendon Press, Oxford 1973

107) B.R.Jennings (Ed.);
Electro-Optics and Dielectrics of Macromolecules and Colloids;
Plenum Press, New York (1979)

108) C.T. O'Konski (Ed.);
Molecular electro-optics, Part I and II,
Marcel Dekker Inc., New York 1976

109) L.Bergmann, C.Schaefer;
Lehrbuch der Experimentalphysik, Bd. III, 6.Aufl.
Walter de Gruyter, Berlin, New York 1974

110) H.Hoffmann, G.Platz, H.Rehage, K.Reizlein, W.Ulbricht;
Makromol.Chem. 182, 451 (1981)

111) C.B.MacFarlane;
Koll.Ztschr. & Ztschr. f.Pol. 239, 682 (1970)

112) J.R.Nixon, R.S.Ul Haque, J.E.Carless;
J.Pharm.Pharmacol. 23,1 (1971)

113) J.N.Israelachvili, D.J.Mitchell, B.W.Ninham;
J.Chem.Soc.Faraday Trans.II 72, 1525 (1976)

114) H.Böhme, K.Hartke;
Deutsches Arzneibuch, 8.Ausgabe, Kommentar;
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart;
Govi Verlag Frankfurt 1978

115) H.P.Fiedler;
Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete;
Editio Cantor kG, Aulendorff 1981

116) F.Gstirner, A.Bleß;
Pharm.Ztg. 32, 1195 (1964)

117) F.Ballet ,F.Candau;
Colloid & Polymer Sci. 259, 548 (1981)

118) E.Ruckenstein;
J.Coll.Interf.Sci. 66, 369 (1978)

119) E.Ruckenstein, R.Krishnan;
J.Coll.Interf.Sci. 76, 201 (1980)

120) E.Ruckenstein,R.Krishnan;
J.Coll.Interf.Sci.76, 188 (1980)

121) E.Ruckenstein, J.C.Chi;
J.Chem.Soc.Faraday II 71, 1960 (1975)

122) H.B.Klevens;
Chem.Rev. 47, 1 (1950)

123) B.Kabbani, F.Puisieux, J.P.Treguier, M.Seiller;
APJG Premier Congrèß Intern. de Technologie Pharmaceutique;
Châtenay-Malabry 1977

124) M.Adrangui, F.Puisieux, M.Seiller, E.Morszanyi, A.M.Orecchioni;
Pharm.Acta Helv. 54, 214 (1979)

125) B.A.Mulley;
in Advances in Pharmaceutical Sciences (ed.by H.S.Bean, A.H.Beckett, J.E.Carless), Vol.I
Academic Press; London, New York 1964

126) S.Friberg, L.Mandell, K.Fontell;
Acta Chem.Scand. 23, 1055 (1969)

127) R.Muckenschnabel;
Dissertation Erlangen, 1983

128) V.Mahadevan;
Fatty alcohols: Chemistry and metabolism;
Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids 15, 255 (1977)

129) C.Müller-Goymann;
Pharm.Research Nr.4, 154 (1984)

130) B.C.Lippold;
Acta Pharm.Techn. 27(1), 1 (1981)

131) H.Pratzel;
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 22, 585 (1972)

132) B.C.Lippold;
Biopharmazie; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1984

133) M.Donbrow, C.T.Rhodes;
J.Pharm.Pharmacol. 18, 424 (1965)

134) E.Schraven, R.Reibert;
Acta Pharm.Techn. 27, 185 (1981)

135) S.Seubert, A.Seubert, H.Ippen;
Der Hautarzt 35, 455 (1984)

136) A.Zesch, H.Schaefer;
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 23, 415 (1973)

137) V.Das Gupta;
J.Pharm.Sci. 65, 1697 (1976)

138) A.G.Mitchell, K.F.Brown;
J.Pharm.Pharmacol. 18, 115 (1966)

139) B.C.Lippold;
Pharm.Ind. 38, 201 (1976)

140) W.Horsch;
Pharmazie 39, 598 (1984)

141) A.Zesch;
Pharm.Ztg. 127 , 2002 (1982)

142) E.Nürnberg;
Fette, Seifen, Anstrichmittel 71, 386 (1969)

143) E.Nürnberg;
Pharm.Ztg. 116, 1466 (1971)

144) E.Nürnberg;
Pharm.Ztg. 120, 1509 (1975)

145) E.Nürnberg;
Dt.Apoth.Ztg. 117, 1068 (1977)

146) E.Nürnberg, R.Muckenschnabel;
Dt.Apoth.Ztg. 122, 2093 (1982)

147) P.Kohl;
Dissertation Erlangen, 1979

148) S.Friberg in
Lyotropic Liquid Crystals (S.Friberg, ed.)
Advances in chemistry series 152, American Chemical Society;
Washington D.C. 1976

149) V.Luzzati, H.Mustacchi, A.Skoulios, F.Husson;
Acta Cryst. 13, 668 (1960)

150) K.J.Lissant in
Emulsions and Emulsion Technology (ed. by K.J.Lissant)
Marcel Dekker Inc. , New York 1974

L E B E N S L A U F

Name	: Norbert Josef Bernhard Pöllinger
16. Aug. 1955	: geboren in Waldsassen / Oberpfalz
	Vater : Franz Pöllinger, Kaufmann und Handwerksmeister
	Mutter: Barbara Pöllinger, geb. Waller, Geschäftsfrau
1962 - 1966	: Besuch der Volksschule in Waldsassen
1966 - 1975	: Besuch des Albertus - Magnus - Gymnasiums in Regensburg
1975	: Reifeprüfung
1975 - 1977	: Tätigkeit im Krankenpflegedienst in Waldsassen und Tirschenreuth
1977 - 1978	: Studium der Chemie in Regensburg
1978 - 1982	: Studium der Pharmazie in Erlangen
1982 - Mai 1983	: Pharmaziepraktikant in der Marienapotheke Waldsassen
14 . Dez. 1983	: Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
6. Feb. 1984	: Approbation als Apotheker
seit 6.Juni 1983	: Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. E. Nürnberg am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie
seit 1978	: verheiratet mit Monika Pöllinger, geb. Klaser
21. Juni 1978	: Geburt unserer Tochter Catherine
19. Jan. 1984	: Geburt unserer Tochter Johanna